

# La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 75 | Octobre 2022  
Trimestriel

Assurance Qualité &  
Production : impacts de  
la nouvelle annexe 1 des  
BPF.

Éliminer l'oxygène  
des isolateurs permet  
d'accéder à de  
nouveaux champs  
thérapeutiques.

Climat, crises, ... ce  
que la production  
pharmaceutique doit  
savoir.

Un expert en inspection  
visuelle doit-il être un  
expert technique en  
système de vision ?

## Annexe 1

### Inspection visuelle

### Procédés aseptiques

### Production responsable

www.a3p.org

ISSN 1298-0471



# Sommaire

N°75 // Octobre 2022

<b>Édito</b>   Les bénéfiques d'une production responsable .....	3
<b>Ils ont participé à ce numéro</b>   Nos contributeurs .....	4
<b>Billet d'humeur</b>   Bonne rentrée ! .....	5
<b>Actualités A3P</b>   Vos rendez-vous A3P en 2023 .....	6
<b>Réglementaire</b>   Toutes les évolutions .....	7
<b>Actualités A3P</b>   Congrès International A3P / Biarritz .....	9
<b>Ecoresponsable</b>   Climat, crises, ... ce que la production pharmaceutique doit savoir.....	13
<b>AQ</b>   Assurance Qualité & Production : impacts de la nouvelle annexe 1 des BPF.....	17
<b>Inspection visuelle</b>   Un expert en inspection visuelle doit-il être un expert technique en système de vision ? .....	20
<b>RABS</b>   Taux résiduel de peroxyde d'hydrogène présent dans les isolateurs lors de tests de stérilité : quel impact sur les données générées ? .....	24
<b>RABS</b>   Médicaments de thérapie innovante à base de bactéries. Éliminer l'oxygène des isolateurs pharmaceutiques permet d'accéder à de nouveaux champs thérapeutiques.....	30
<b>Contamination</b>   Supplier & End-User Disinfectant Qualification Comparison for Cleanrooms.....	34
<b>BFS</b>   Retour d'expérience sur l'achat de remplisseuses BFS pour un site spécialisé dans le PFS.....	42
<b>MTI</b>   Retour d'expérience d'une start-up. Mise en œuvre d'un procédé de fabrication d'ingénierie tissulaire dans le cadre d'un MTI expérimental en thérapie cellulaire.....	46

## La Vague

Revue trimestrielle N° 75 - Octobre 2022  
Numéro offert aux adhérents de l'Association (valeur 10€)

• Directeur de la Publication  
Didier MEYER, Vice-Président A3P  
dgastonmeyer@gmail.com

• Rédactrice en chef  
Anne RIGOULOT

• Comité de lecture  
Frédéric BAR, Frédéric ESTASSY, Arnaud HUC, Hervé TASSERY, Lauriane ZUCHUAT

• Coordination & DA-conception  
Sophie TORGUE  
storgue@a3pservices.com

• Impression  
VL développement  
42000 Saint-Just-Saint-Rambert

• Editeur  
A3P Association  
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon

• Dépôt légal à parution  
N° d'ISSN : 1298-0471

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

Imprimé sur du papier issu de forêts durables.



## L'adhésion A3P évolue !

Inscrivez le site\* de votre entreprise & faites bénéficier de tous les avantages à l'ensemble de vos collaborateurs.



Faire partie du réseau A3P, recevoir tous les trimestres sur votre bureau la version papier du magazine, et depuis votre espace personnalisé sur le site A3P, bénéficier de tous les contenus techniques, scientifiques et réglementaires, accéder aux annuaires adhérents et sociétés, participer à des événements privilégiés, utiliser l'application mobile, ...

 <p><b>Tout le contenu des événements A3P</b> conférences, ateliers, ...</p>	 <p><b>Réglementaire</b> veille, warning letter, ...</p>	 <p><b>Tous les Guides Techniques &amp; scientifiques</b></p>	 <p><b>Annuaire des membres du réseau</b></p>
---	---	--	--

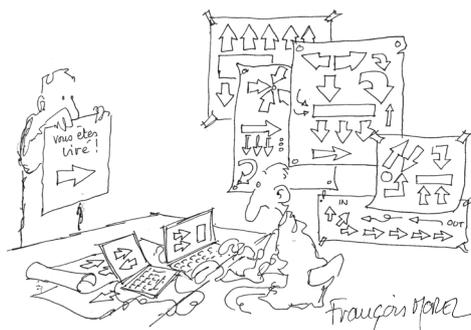
Toutes les infos sur [www.a3p.org/adhesion/](http://www.a3p.org/adhesion/)

\*La cotisation Site fait référence à une adresse postale d'un laboratoire de production d'une société prestataire / fournisseur ou d'un siège social. Le montant est défini selon le nombre de salariés attachés au site. Cotisation valable 1 an de date à date et dans tous les pays où l'Association A3P est représentée.

## Edito

Par Lionel MONTÉMONT – membres du CA A3P

# Les bénéfices d'une production responsable.



Alors que les historiens s'accordent à qualifier de "premières productions" la transition de tribus de chasseurs-cueilleurs vers des communautés d'agriculteurs lors du néolithique, notre histoire plus récente fait état de trois révolutions majeures de la production industrielle. De la naissance de l'interchangeabilité au début du 19<sup>ème</sup> Siècle au Toyotisme d'après 1945 (en passant par le Taylorisme et le Fordisme), le gain de productivité a toujours été le premier des paramètres considéré.

A quand la prochaine révolution ?

Après les différentes évolutions de l'industrie (du 2.0 au 4.0), la quatrième révolution industrielle, reconnue en tant que telle serait déjà là mais diffère selon les points de vue. Certains comme Klaus Schwab (Fondateur et président du World Economic Forum) dès 2017, la considère comme liée à la gestion de l'information et à l'intégration des nouvelles technologies (industrie du Big Data), d'autres l'envisage plutôt basée sur la vision disruptive de l'industrie prônée par Elon Musk<sup>(2)</sup>. Il viendra le temps où les historiens devront s'accorder sur le sujet. En attendant, et très certainement, les deux premières crises pétrolières post 30 glorieuses de 1973 et 1979 (toutes deux dues à des conflits armés menant à des tensions d'approvisionnement en ressources et une inflation de 13.6% en 1980) sont à considérer comme des éléments déclencheurs à la nécessité de réfléchir autrement notre production et notre consommation. "En France on n'a pas de pétrole mais on a des idées" reste un slogan marquant et révélateur de l'époque du gouvernement de Valéry Giscard d'Estaing. C'était il y a 50 ans. Depuis, d'autres crises sont passées, qu'elles aient été industrielles, géopolitiques, financières, sanitaires, ... et cela ne semble pas vouloir se terminer. Nous avons toujours répondu à ces crises en repensant nos modèles, en reconsidérant nos organisations, par l'innovation ou par de simples changements d'habitudes. Ces changements sociétaux ont souvent été initiés par la nécessité de réagir plutôt que par anticipation. Et de ces changements sociétaux, nous nous sommes rendu compte que l'on pouvait vivre mieux en vivant différemment. Le progrès, j'ose l'appeler ainsi, quel que soit le domaine d'activités, nous aura d'une part amené à l'atteinte d'objectifs nouveaux et ambitieux mais nous aura également placé devant de nouveaux défis à relever, parfois à retardement : Jean Joseph Etienne Lenoir<sup>(3)</sup>, il y a presque 150 ans, inventeur du moteur à explosion, n'aurait jamais pu imaginer que son invention serait majeure pour l'évolution de nos sociétés mais également l'un des premiers responsables de la pollution subit quotidiennement et finalement contraint par la limitation de l'énergie fossile. Depuis la communauté d'agriculteurs du néolithique, nos productions ont dû évoluer au fil du temps. Certes pour gagner en productivité mais toujours en considérant les connaissances et compétences acquises par expérience, par la recherche et l'innovation. Combien d'adjectifs ont été utilisés pour qualifier ces productions depuis ? De polluante à régénératrice, tenter d'en dresser la liste serait chronophage et inutile. Finalement, considérant notre histoire et notre diversité industrielle, mais aussi et surtout les défis qui se présentent à nous, la notion la plus appropriée à associer à l'acte de produire (tout comme à celle de consommer) ne serait-elle pas "RESPONSABLE" ? Telle que définie dans nos dictionnaires, la responsabilité correspond à un pouvoir de décision, impliquant que l'on en rende compte. Il en va donc de la responsabilité de chacun et de tous de construire notre société selon la vision qui est la nôtre en considérant les intérêts des générations futures quand bien même ceux-ci ne sont que peu représentés de façon officielle.

**Entrer dans le cercle vertueux d'une production responsable vis-à-vis de l'environnement, de nos ressources, des générations futures tout en gagnant en compétitivité, qualité et productivité est bel et bien le défi que nous devons tous relever. "Les bénéfices d'une production responsable" sera justement l'un des fils conducteurs du prochain Congrès International A3P. L'occasion de découvrir comment l'industrie pharmaceutique a déjà intégré dans sa stratégie de développement les défis d'une production responsable pour une santé durable.**

## Merci à nos Contributeurs

## Ils ont participé à ce numéro

**Francois CABOULET**  
ASPEN FRANCE



**Christophe BENOIT**  
ROMMELAG

Rédacteurs de "Retour d'expérience sur l'achat de rempisseuses BFS pour un site spécialisé dans le PFS?"

Chef de projet sur des lignes de conditionnement, inspection automatique, Francois a évolué dans des projets dans le domaine du remplissage aseptique sous isolateur puis vers l'installation de 2 machines BFS 460 Rommelag. Depuis 1 an, il a rejoint le Centre Excellence Produit Stratégie Stériles au sein d'une équipe de 3 personnes. Sa mission : supporter les 3 sites de production stérile, France, Allemagne et Afrique du Sud.

Area Manager, chez Rommelag depuis 17 ans, Christophe saura vous apporter l'écoute et les solutions dont vous avez besoin. Ses territoires sont la France et la Belgique ainsi que la zone Maghreb qui inclut ici la Libye.



Dans un contexte de renforcement des exigences des autorités de santé sur le BFS et l'augmentation de la demande des vaccins, il est important de connaître toutes les étapes nécessaires au remplissage de solutions injectables, de savoir appréhender les paramètres critiques et placer le curseur au bon niveau d'assurance de la stérilité afin de maîtriser les coûts et délais de fabrication. Sur la proposition de Christophe Benoit (Bureau A3P / Rommelag) et Francois Caboulet (Aspen Centre Expertise Produits Stratégie stérile), A3P a décidé de créer un Groupe Intérêt Commun sur ce sujet de façon à permettre aux différents industriels concernés d'échanger sur ce sujet, et d'aboutir sur des consensus communs afin de créer un guide pratique à destination des futurs opérateurs BFS qui doivent gérer ce type de process. Il est aussi prévu de présenter le résultat de ce travail en commun de différentes façons (conférence, article, ...).



**Olivier ROUSSEL**  
GLOVEBOXES GROUP

Rédacteur de "Médicaments de thérapie innovante à base de bactéries. Éliminer l'oxygène des isolateurs pharmaceutiques permet d'accéder à de nouveaux champs thérapeutiques"

Olivier a géré la conception et la vente de projets d'isolateurs et de boîtes à gants installés en France, en Europe et en Asie. Fervent défenseur de la production made in France, Olivier a passé sa carrière au sein de Gloveboxes Group regroupant les filiales EREA (Hauts de France), JACOMEX (AURA) et INERT Corporation (USA) en occupant différentes fonctions techniques et commerciales. Il a en particulier travaillé sur des projets de boîtes à gants dans le secteur nucléaire et de la recherche et d'isolateurs pour des environnements exigeants en termes de qualité et de sécurité. Ces produits de haute technicité en font des alliés efficaces pour la conception de produits GMP et une R&D de qualité.

**Sabrina DI VICO**  
LEO PHARMA



**Valérie RAUTUREAU**  
LILLY

Rédactrices de "Un expert en inspection visuelle doit-il être un expert technique en système de vision ?"

Sabrina Di Vico est Expert inspection au sein du service MSAT (Manufacturing science and Technology) chez LEO Pharma. De formation pharmacien et ingénieur ENSIC, elle a occupé différents postes en production et en assurance qualité dans le stérile ces dernières années, l'inspection étant un de ses sujets de prédilection.

Valérie Rautureau est Consultant en inspection visuelle au sein du MSAT (Manufacturing science and Technology) chez Eli Lilly. Biologiste de formation, elle a occupé divers postes allant du support à la production à la gestion de projet ou au pilotage d'atelier de production. Elle s'est spécialisée dans l'inspection visuelle depuis quelques années et contribue à l'amélioration continue et à l'alignement global des activités autour de l'inspection visuelle.



**Eric GOHIER**  
JCE BIOTECHNOLOGY

Rédacteur de "Taux résiduel de peroxyde d'hydrogène présent dans les isolateurs lors de tests de stérilité : quel impact sur les données générées ?"



**Jean-Olivier HIRSCH**  
CELLPROTHERA SAS

Rédacteur de "Mise en œuvre d'un procédé de fabrication d'ingénierie tissulaire dans le cadre d'un MTI expérimental en thérapie cellulaire."

Jean-Olivier brings 15 years of experience in the pharmaceutical industry, as project officer for Episkin, manufacturing manager for CDMO and director of pharmaceutical affairs, head of quality management and/or qualified person releasing GMP production batches for multinationals such as Sanofi, Arvato Healthcare, Abbott and Mylan pharmaceutical. Today, he is working for CellProthera as Quality and Regulatory Affairs Director - QP and Operational Excellence Officer in charge of strategic project management. He holds a Pharm.D (ISPB) and a Master in Health Engineering from the Institute of Industrial Pharmacy (IPL) in Lyon University, France.

**Jean-Denis MALLET**  
PHARMAPLAN



**Mickaël VERGÉ**  
PHARMAPLAN

Rédacteurs de "Évoluer, optimiser, innover"

Jean-Denis dispose de 36 ans d'expérience au sein de l'industrie pharmaceutique (production, logistique, assurance qualité), du secteur réglementaire (AFSSAPS), de l'humanitaire, et du conseil (audit, formation, expertise). Il est également un conférencier régulier dans plusieurs universités françaises ainsi qu'à l'international. Il a conduit plus de 600 audits BPF à travers le monde et accompagné les équipes d'ingénieurs de Pharmaplan sur les aspects techniques et réglementaires au cours de multiples projets.

Mickaël Vergé, Expert Quality & Validation Assurance : Mickaël possède 18 ans d'expérience en qualification, validation, et conformité réglementaire pour l'industrie pharmaceutique. Après avoir été responsable de département et chef de projet CQV et métrologie chez Lilly, Merck, ou encore Yposkesi, il est aujourd'hui responsable du département QVA & GMP compliance au sein de Pharmaplan France & Belgique. Il intervient à ce titre sur plusieurs projets d'ingénierie et de consulting.

**WALID EL AZAB**  
STERIS



**Dan KLEIN**  
STERIS

Rédacteurs de "Supplier & End-User Disinfectant Qualification Comparison for Cleanrooms."

Walid El Azab is an Industrial pharmacist, a Qualified Person (QP), a green belt certified and is a Senior Manager Technical Services for STERIS. Walid's responsibilities and experience have also included project management, handling deviations and complaints, releasing raw materials, drug products and investigational medicinal products (IMP), conducting external audits of suppliers, and leading customer and regulatory audits and develop strategy approach for process, cleaning, and system gap analysis. He is an active member of the PDA, ISPE, ECA, and A3P associations with numerous published articles and book chapters on contamination control.

**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 Xavier SCHLIENGER – Membre du CA A3P

# Bonne rentrée !



*Comme toujours à cette période, les journaux télévisés, les bulletins d'informations, etc...  
nous abreuvent de nouvelles angoissantes, de promesses de temps difficiles, de paralysie des activités  
de vaches maigres et d'instabilité  
Et cette année, ... même les bulletins météo sont devenus anxiogènes !*

*Il est vrai que les épidémies, la guerre aux confins de l'Europe, le dérèglement climatique, l'inflation  
sont plus que de simples préoccupations.  
Néanmoins, plutôt que de sombrer dans une procrastination périlleuse,  
forts de l'énergie que la plupart d'entre nous a pu emmagasiner grâce à de revigorantes vacances d'été  
et, comme nous avons toujours su le faire,  
mobilisons-nous une nouvelle fois en ce deuxième semestre 2022  
pour reprendre nos activités de production pharmaceutiques !*

*Comme chaque année, cette rentrée revient avec nombre de défis  
que notre industrie et nos entreprises doivent relever.  
En 2022, parmi ceux-ci, nous compterons la mise en application de la redoutée Annexe 1,  
publiée il y a quelques semaines.  
Cette Annexe 1, nous en parlons depuis longtemps,  
A3P a su saisir l'opportunité d'y contribuer et  
nous nous sommes tous préparés -avec plus ou moins de ferveur et d'application – à son arrivée.*

*Nous voilà à pied d'œuvre.  
Alors bon courage à chacun en cette rentrée !  
Enthousiasme, énergie et professionnalisme seront encore une fois nos précieux atouts  
pour relever nos challenges et, cette année encore,  
nous compterons sur A3P pour bien nous accompagner !*



Network | Event | Actuality  
Clean & Sterile Industry

# VOS RENDEZ-VOUS EN 2023



PROGRAMMES & INSCRIPTION

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

Rejoignez la  
communauté A3P  


A3P Services - Sous réserve de modifications

## Réglementaire

## À ne pas manquer !

Ce point réglementaire trimestriel proposé par la société AKTEHOM, 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.*

## Analytique - Analytical

Origine	Titre	Type	Date
	<b>Publication du chapitre général 2.2.46. Techniques de séparation chromatographique dans la 11e Édition de la Ph. Eur.</b>		
EDQM	<i>Le chapitre 2.2.46. Techniques de séparation chromatographique a été révisé afin de reprendre les dispositions du texte faisant l'objet d'une harmonisation entre les Pharmacopées et signé le 28 septembre 2021 par le Groupe de discussion des pharmacopées (PDG). La version révisée du chapitre est désormais disponible dans la 11e Édition de la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 11.0, date de mise en application : 1er janvier 2023).</i>	Final	27/07/2022
	<b>Publication de Pharmeduropa 34.3</b>		
EDQM	<i>Tous les nouveaux textes et les textes révisés pour des raisons techniques sont publiés dans Pharmeduropa pour enquête publique. La date limite de réception des commentaires pour Pharmeduropa 34.3 est le 30 septembre 2022. Parmi les 55 projets de textes publiés, on trouve notamment le chapitre général 2.2.42. Masse volumique d'un solide ou 5.2.12. Matières premières d'origine biologique utilisées pour la production des médicaments à base de cellules et des médicaments de thérapie génique.</i>	Draft	7/07/2022
	<b>Questions and answers for marketing authorization holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products</b>		
EMA	<i>Mise à jour du Q&amp;A de l'EMA sur les N-nitrosamines pour clarifications.</i>	Q&A	29/07/2022

## Développement - Development

Origine	Titre	Type	Date
	<b>Concept paper on the revision of the guideline on the chemistry of active substances</b>		
EMA	<i>Ce document conceptuel répond à la nécessité de revoir et de mettre à jour la ligne directrice sur la chimie des substances actives. Ce besoin a été reconnu dans le rapport intitulé "Leçons tirées de la présence d'impuretés de N-nitrosamine dans les médicaments à base de sartan" (LLE), qui a formulé des recommandations pour réduire le risque de présence de N-nitrosamines dans les médicaments à usage humain et pour être mieux préparé à gérer de futurs cas d'impuretés inattendues.</i>	Concept Paper	26/07/2022
	<b>Quality of medicines questions and answers: Part 2 - Replacement/removal of titanium dioxide (TiO2) in medicines. Technical and procedural guidance</b>		
EMA	<i>Mise à jour du Q&amp;A de l'EMA sur la qualité des médicaments pour intégrer des réponses aux questions relatives aux produits contenant du Dioxyde de Titane.</i>	Q&A	1/07/2022
	<b>Guideline S1B(R1) Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals</b>		
ICH	<i>Passage en Step 4 de l'addendum à la directive ICH S1B. Le nouvel addendum élargit le processus d'évaluation du risque cancérigène humain des produits pharmaceutiques en introduisant une approche supplémentaire qui n'est pas décrite dans la ligne directrice S1B originale.</i>	Final	15/08/2022

## Dispositifs Médicaux - Produits Combinés

Origine	Titre	Type	Date
FDA	<b>Unique Device Identification: Policy Regarding Compliance Dates for Class I and Unclassified Devices, Direct Marking, and Global Unique Device Identification Database Requirements for Certain Devices</b> <i>Ce guide donne des précisions sur les exigences de l'UDI pour les dispositifs médicaux de Class I et non classés.</i>	Final	25/07/2022
FDA	<b>Electromagnetic Compatibility (EMC) of Medical Devices - Guidance for Industry</b> <i>Ce guide précise les informations qui doivent être fournies dans une soumission de précommercialisation pour démontrer la compatibilité électromagnétique. Il s'applique aux dispositifs médicaux (y compris les produits de diagnostic in vitro) qui sont alimentés électriquement ou ont des fonctions ou des capteurs qui sont mis en œuvre à l'aide de circuits électriques ou électroniques.</i>	Final	6/06/2022
EU	<b>MDCG 2022-11 Position Paper: Notice to manufacturers to ensure timely compliance with MDR requirements</b> <i>Rappel pour les fabricants qu'afin de garantir que les dispositifs puissent continuer à être mis sur le marché et d'éviter les pénuries de dispositifs médicaux, il est essentiel qu'ils adaptent leur système et finalisent la transition vers le RDM.</i>	Proposition	13/06/2022

## Fabrication – Manufacturing

Origine	Titre	Type	Date
EU	<b>Revision EU GMP Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products</b> <i>Publication de la révision de l'Annexe 1 des BPF. Cette nouvelle version s'accorde aux pratiques actuelles de fabrication des produits stériles dans une démarche de maîtrise du risque de contamination. Ce texte apporte plus de précisions et de clarifications que la version draft précédente de 2020. Le point majeur est la distinction claire des requis applicables spécifiquement aux RABS et aux Isolateurs. La date limite d'entrée en vigueur de l'annexe 1 est le 25 août 2023, sauf pour le point 8.123 dont la date est reportée au 25 août 2024.</i>	Final	25/08/2022
FDA	<b>Changes to Disposable Manufacturing Materials: Questions and Answers Guidance for Industry</b> <i>Ce guide apporte, sous forme de Q&amp;A, des précisions sur la gestion des modifications liées aux dispositifs à usage unique utilisés pour la fabrication de médicaments et de produits biologiques.</i>	Final	29/07/2022

## Inspection – Inspection

Origine	Titre	Type	Date
FDA	<b>Conducting Remote Regulatory Assessments Questions and Answers</b> <i>Précisions sur la définition et les attendus des « Remote Regulatory Assessments » (RRA), évaluations réglementaires à distance pratiquées par la FDA.</i>	Draft	22/07/2022

## Système Qualité - Quality

Origine	Titre	Type	Date
EMA	<b>Developing the 3-year work plan for the Quality domain</b> <i>Publication du plan de travail sur 3 ans du groupe de travail des inspecteurs (GMP/GDP Inspectors Working Group). On y trouve notamment les prévisions de révision des chapitres et annexes des GMP. Entre autres : chapitres 1 et 4, annexes 11, 15 et 16)</i>	Plan	5/08/2022

## Conditionnement/Distribution - Packaging/Distribution

Origine	Titre	Type	Date
ANSM	<b>Ruptures de stock de médicaments : l'ANSM actualise ses lignes directrices relatives aux sanctions financières</b> <i>Afin de lutter contre les ruptures de stock de médicaments, l'ANSM a actualisé ses lignes directrices relatives à la détermination des sanctions financières : les nouveaux cas de manquements soumis à des sanctions financières prévus par la loi figurent désormais dans une annexe 3. L'entrée en vigueur du document intitulé « Lignes directrices relatives à la détermination des sanctions financières », de son annexe 1 modifiés ainsi que de sa nouvelle annexe 3 est prévue le 1er octobre 2022. Ils se substituent aux précédentes lignes directrices et à leur annexe 1 du 23 novembre 2015.</i>	Info	8/08/2022



Actualité

# CONGRES INTERNATIONAL A3P

**1 ville :** Biarritz

**3 jours :** 11, 12 & 13 octobre

**3 formats :** conférences, ateliers, exposition

**3 thèmes :** Inspection visuelle, Procédés Aseptiques, Bénéfices d'une production responsable

## 19 Conférences

### Inspection visuelle - CCIT

🔗 Présentation du sujet "Inspection visuelle - CCIT"	<b>Cécile CHOPINET</b> SANOFI & <b>Valérie RAUTUREAU</b> LILLY
🔗 Principaux constats relatifs aux inspections ANSM en 2020 et 2021 Annex1 : retour sur les chapitres dédiés aux mirages.	<b>Gabriel BERBARI</b> ANSM
🔗 Validation d'un procédé d'inspection visuelle. Etablissement d'un standard et des critères d'acceptation pour la qualification et démonstration d'équivalence.	<b>Cécile CHOPINET</b> SANOFI & <b>Valérie RAUTUREAU</b> LILLY
🔗 Comment surveiller et réduire le faux-rejets lors du mirage automatique ?	<b>Alban LANGLOIS</b> ASPEN ND BONDEVILLE & <b>Steven MAZOUIN</b> NOVONORDISK
🔗 Comment évaluer la qualité d'un lot à partir des rejets et comment prévenir d'un risque lié à la génération de défauts.	<b>Delphine AMOURET</b> ASPEN ND BONDEVILLE & <b>Sabrina DI VICO</b> LEO PHARMA
🔗 Mirage d'une solution alcool/huile, approche et défi technique	<b>Anne JORGET</b> & <b>Florent MABBOUX</b> DELPHARM
🔗 En route vers la digitalisation de l'inspection visuelle	<b>Romain VEILLON</b> GSK
🔗 Avantages et faiblesses de la méthode d'inspection de fuites par le HSA	<b>Aurélien GENET</b> GSK
🔗 Ensuring Container Closure Integrity of a COVID-19 Vaccine Product Requiring Ultra-Cold Chain Storage and Distribution: A Holistic Science-Based Approach. 🇬🇧	<b>Michael EDEY</b> PFIZER & <b>Derek DUNCAN</b> LIGHTHOUSE

### Procédés Aseptiques (Annex1, MFT, APS ...)

🔗 Présentation du sujet "Procédés Aseptiques (Annex1, MFT, APS ...)" Deploying Annex 1 Changes ...The skills and competencies required 🇬🇧	<b>Julian KAY</b> GSK & <b>Julien TRIQUET</b> GSK VACCINES
🔗 Présentation de la nouvelle version officielle de l'Annex1 des GMP EU	<b>Abdelaali SARAHA</b> ANSM
🔗 Intégration PUPSIT dans le contexte CMO	<b>Patrick COPPENS</b> ISOTEC'XEL & <b>Stéphane COULEE</b> FAREVA
🔗 Comment définir et garantir les conditions "worst case" lors de la réalisation d'un test de simulation (APS) pour un produit lyophilisé	<b>Sandrine FAVRE</b> OCTAPHARMA & <b>Dominique SIERAKOWSKI</b> DS ASEPTIC COMPLIANCE
🔗 Points clés, tendances et défis actuels relatifs aux simulations des processus aseptiques	<b>Isabelle HOENEN</b> LILLY
🔗 CCS as a part of an initial registration file (BLA): a proactive and collaborative development	<b>Antoine AKAR</b> HUMANIM LIFE SCIENCES & <b>Jennifer HALLEY</b> UCB

### Bénéfices d'une production responsable

🔗 Présentation du sujet "Bénéfices d'une production responsable"	<b>Samah Ringa</b> VEOLIA
🔗 Novo Nordisk. Le développement déjà engagé pour une santé durable	<b>Xavier ROQUES</b> NOVONORDISK
🔗 Evolutive Vaccine Facility et neutralité carbone. Quelles solutions durables innovantes pour une nouvelle unité de production agile ?	<b>Estelle DOGER</b> & <b>Patrick POMMARÉS</b> SANOFI
🔗 Evolution des considérations environnementales d'un site de Biomanufacturing	<b>Jerome PINCHON</b> & <b>Jean-François MICHEL</b> MERCK BIODEVELOPMENT

Actualité

# CONGRES INTERNATIONAL A3P

## 17 Ateliers

-  #1 & #2 CCS un outil incontournable pour manager l'assurance de stérilité
-  #3 Prévention des contaminations lors des productions aseptiques ou stériles 
-  #4 Pas de problème = pas d'amélioration.  
Les outils Lean, l'état d'esprit LEAN et des solutions concrètes pour augmenter les performances
-  #5 Monitoring et data integrity. La clé de la maîtrise de la qualité des eaux pharmaceutiques
-  #6 Apprivoiser mes émotions et celles des autres pour adopter une gestion du stress efficace.
-  #7 Comparaison de deux approches pour la Qualification à l'inspection visuelle et la démonstration d'équivalence (inspection manuelle, semi-automatique et automatique)
-  #8 Utilisation d'un équipement d'inspection automatique en routine et conservation de son état qualifié
-  #9 Comment documenter simplement les activités de remplissage aseptique pour que l'opérateur les comprenne et les respecte ?
-  #10 Mise en place d'une technologie barrière sur un process existant : options étudiées, challenges sur la solution retenue
-  #11 Development of an Integrated Container Closure Integrity Control Strategy 
-  #12 Comment définir la criticité d'une déviation et la profondeur d'investigation
-  #13 Mise en œuvre d'un projet de nouvelle unité de production à technologie Single Use
-  #14 Maîtrise de la cross-contamination dans les technologies barrières
-  #15 Impact de l'évolution de l'annexe 1 sur la validation du bio-nettoyage
-  #16 Vérification des méthodes Pharmacopée
-  #17 Atelier étudiant.  
Une journée d'immersion dans l'industrie pharmaceutique : l'eau EPPI, l'environnement et ZAC, le contrôle et la qualité, le réglementaire



Actualité

# CONGRES INTERNATIONAL A3P

congrès  
international Biarritz // France  
11, 12, 13 octobre



## + de 120 exposants

ABC TRANSFER / AEROMETRIK / AKTEHOM / ALBHADES / ALFA LAVAL / AMSONIC – HAMO /  
/ ANIOS / ASSOCIATES OF CAPE COD / ATEC PHARMATECHNIK / ATRYON / AVN / BACCINEX /  
BATIMPRO CHARRIER / BAUSCH + STRÖBEL / BECKMAN COULTER / BIOMERIEUX / BIOQUELL /  
BTF / BWT / CARBOGEN AMCIS / CARSO LSEHL / CCIT / CHARGEPOINT TECHNOLOGY / CHARLES  
RIVER LABORATORY / CHRISTEYNS / CONFARMA FRANCE / CONFORMAT / CONTEC / INC /  
COPHACLEAN / DEVEA / ELIS CLEANROOM / ELLAB / ENDRESS+HAUSER / EREA PHARMA /  
EUROFINS BPT / FPS PHARMA / GASPOROX / GETINGE FRANCE / GIVE & TECH / GOMETROLOGIE  
/ GROUPE ICARE / GROUPE JBT / HAMILTON BONADUZ / ILC DOVER / IMA FRANCE / INITIAL  
CLEANROOMS/ INTERSCIENCE / INTERTEK FRANCE / IWT PHARMA / JBT / JCE BIOTECHNOLOGY  
/ KAYE – AMPHENNOL / KÖRBER PHARMA / LABORATOIRE HUCKERT'S / LAPORTE EURO / LDI  
BOURSIER SOGREG / LIVES INTERNATIONAL / LONZA / LSB LA SALLE BLANCHE / LUCISBIO  
/ MERCK / MESALABS / METTLER TOLEDO / NEOVIX BIOSCIENCES / NORDTEST / NOVATEK  
INTERNATIONAL / OPTIMA PHARMA / OXY'PHARM – SANIVAP / PALL CORPORATION / PAMAS  
FRANCE / PARKER HANNIFIN / PFEIFFER VACUUM / PHARMAPLAN / PHARMASEP / PHARMTEC /  
PMT FRANCE / PQE GROUP / PROSYS GROUP / RAPID MICRO BIOSYSTEMS / REALCO / REPHINE  
/ ROMACO / ROMMELAG / RT2I / SALAMANDERU / SARTORIUS / SCHOTT PHARMA / SCHREINER  
MEDIPHARM / SCHÜLKE / SGS HEALTH SCIENCE / SHERPAPHARMA / SIDJI / SKAN / SOFAST  
/ SOLIDFOG TECHNOLOGIES / STÄUBLI / STERIFLOW / STERILINE / STERIS / SUEZ – SIEVERS  
INSTRUMENTS / SWAN / SYMBIOSE ENVIRONNEMENT / SYNEXIN / SYNTEGON TECHNOLOGY  
/ SYSTEM-C BIOPROCESS / TECHNIP ENERGIES FRANCE / TECHNOCHIM / TEG / TELSTAR /  
TERANGA GROUPE / THERAXEL / VALTRIA / VENAIR / VEOLIA WATER TECHNOLOGIES / WARANET  
SOLUTIONS / WILCO

Programme & inscription  
[www.a3p.org](http://www.a3p.org)



# CONTAMINATION MICROBIENNE : VOS ENJEUX, NOTRE EXPERTISE

## GÉRER UNE SITUATION DE RISQUE AVÉRÉ :

- ▶ Gestion des non conformités
- ▶ Identification unilocus/multilocus, typage moléculaire
- ▶ *Burkholderia cepacia complex* : prise en charge de A à Z (fertilité, biocidie, USP <60>, identification)

## MAITRISER LE RISQUE MICROBIOLOGIQUE DES PRODUITS ET LEUR ENVIRONNEMENT :

- ▶ Mapping environnemental
- ▶ Stratégie de maîtrise de la contamination
- ▶ Prélèvement et stockage de vos souches
- ▶ Validation de la fertilité des milieux de culture
- ▶ Qualification de performance des PSM et hottes à flux laminaire

## ANALYSES :

- ▶ Gaz, eaux, air, surface
- ▶ Filtres (intégrité et étanchéité)
- ▶ Produits stériles et non stériles
  - Qualité microbiologique
  - Tests de stérilité
  - Recherche des endotoxines et pyrogènes
  - Efficacité de la conservation antimicrobienne
  - ADN résiduel
  - Activité des biocides
  - Titration des antibiotiques
  - Mycoplasmes
  - Bioburden

## SALLES BLANCHES – CONTRÔLE ET QUALIFICATION :

- ▶ Qualifications initiales et maintien en conformité
- ▶ Mapping microbiologique
- ▶ Stratégie de contrôle et de validation
- ▶ Validation de l'efficacité bactéricide, fongicide et virucide
- ▶ Contrôle microbiologique et particulière de l'environnement
- ▶ Identification des germes environnementaux
- ▶ Stockage de vos souches environnementales
- ▶ Fourniture de souches environnementales congelées et calibrées

## CONTAMINATION À BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX (BCC) :

- ▶ Recherche de la présence de BCC dans vos lots de désinfectants
- ▶ Réalisation des tests à réception de vos désinfectants
- ▶ Étude d'impact : recherche de la présence de BCC dans vos lots de produits finis
- ▶ Identification sur les boucles d'eau et les surfaces
- ▶ Identification à l'espèce
- ▶ Typage moléculaire pour détermination des sources de contamination

# Climat, crises, ... ce que la production pharmaceutique doit savoir.

Par Jean-Marc JANCOVICI  
[linkedin.com/in/jean-marc-jancovici](https://www.linkedin.com/in/jean-marc-jancovici)

L'article ci-dessous traduit les propos de Jean-Marc Jancovici, qui nous alerte de façon extrêmement étoffée sur les dérives attendues si nous ne mettons pas tous en place un changement viable et acceptable pour l'humanité afin de drastiquement diminuer nos émissions de gaz à effet de serre. Il en va tout simplement de notre capacité à perdurer en tant qu'espèce peuplant la planète Terre. La production pharmaceutique adresse aujourd'hui ce sujet avec de plus en plus d'ambition mais avec une méthode qui calme les ardeurs des défenseurs de la planète.



La vraie question est de savoir si cela est suffisant et cohérent. Jean-Marc Jancovici nous aide avec son plan de transformation de l'économie française. Lisez et inspirez-vous de ses travaux pour influencer vos structures internes. A3P prend ce sujet comme une nouvelle priorité qui sera adressée très certainement lors de prochains événements ou groupe de travail afin de contribuer et continuer à vous aider.

Dans deux ans, nous fêterons (ou pas !) la découverte de l'effet de serre en 1824 par Joseph Fourier dans un article intitulé "Remarques générales sur les températures du globe terrestre et des espaces planétaires", ce physicien français exposa alors que notre atmosphère était transparente au rayonnement reçu du soleil (composé de lumière visible et d'infrarouges de courte longueur d'onde), mais pas à celui émis par la Terre (des infrarouges de grande longueur d'onde). Il résultait de cette seconde caractéristique un phénomène d'augmentation des températures au sol.

Quatorze ans plus tard, un autre physicien français, Claude Pouillet, identifia les deux principaux gaz à l'origine de cet effet : la vapeur d'eau et le dioxyde de carbone, ou  $\text{CO}_2$ . Il en déduisit dès cette époque que toute variation de la quantité de  $\text{CO}_2$  dans l'atmosphère faisait varier le climat. De combien ? Svante Arrhenius, chimiste suédois, a donné un premier ordre de grandeur dès la fin du XIX siècle : passer la concentration atmosphérique de  $\text{CO}_2$  de 280 à 560 millilitres par mètre cube (on dit aussi "parties par million en volume", ou ppmv) conduirait la température de surface à s'élever de 4 °C. C'est un peu plus que ce que donnent aujourd'hui les modèles climatiques, mais l'ordre de grandeur n'était pas si mauvais. À cette époque, l'utilisation du charbon était en plein essor, et celle du pétrole n'allait pas tarder à suivre. Arrhenius avait, en conséquence, prédit que l'ère des combustibles fossiles allait conduire à un réchauffement climatique. →

C'est dire si les bases scientifiques de l'affaire sont anciennes. Mais, à cette époque-là, ce réchauffement à venir n'était pas considéré comme une mauvaise nouvelle, bien au contraire. Arrhenius y voyait une conséquence positive supplémentaire de nos avancées techniques, qui allait rallonger la durée de la saison de pousse des plantes, ou atténuer la rigueur des hivers, à commencer par ceux de son propre pays.

Toutefois, avec l'apparition des carottages dans les glaces et le fond des océans, ainsi que la généralisation de la spectrométrie de masse, le diagnostic a fortement évolué. Ces techniques utilisées pour reconstituer les climats du passé, ont permis aux physiciens de comprendre que seuls 4 à 5°C de réchauffement global séparent le dernier maximum glaciaire, il y a 22 000 ans, de l'ère plus chaude qui lui a succédé 10 000 ans plus tard, et qui a permis l'agriculture, et donc la sédentarisation puis l'urbanisation. Notre civilisation est la lointaine mais directe héritière de cette progressive évolution. 4 à 5°C de hausse de la moyenne planétaire en 10 000 ans a donc suffi pour faire fondre de 3 kilomètres d'épaisseur les glaciers qui couvraient la totalité du Canada et l'Europe du Nord, pour élever les océans de 120 mètres, et pour faire passer la végétation européenne d'une maigre steppe, permettant la survie d'une population mille fois moins nombreuse qu'aujourd'hui, à d'abondantes forêts que nous avons pu couper pour créer nos terres cultivables.

Quelques degrés en un siècle, ce serait donc une transition de même ampleur qu'une déglaciation, mais en 100 fois moins de temps. Toute la différence entre une voiture qui s'arrête en quelques secondes, cela secoue mais on reste vivant et celle qui s'arrête en rentrant dans un mur ...

Depuis qu'elle a compris cela, la communauté scientifique ne cesse de nous alerter sur les dangers de l'expérience grandeur nature que nous avons initiée avec le climat. Nous pourrions penser que nous avons commencé à prendre le taureau par les cornes. En 1988, il y a eu la création du GIEC, suivi en 1992 de la Convention cadre des Nations unies sur le changement climatique. Nous avons créé d'innombrables ministères, agences dédiées, responsables du "développement durable" en entreprise, médias spécialisés, et plans de relance verts.

Malheureusement, rien de tout cela n'a ralenti la lente et régulière hausse des émissions de gaz à effet de serre dues à notre espèce. Et même, par une étrange ironie, plus les discours alarmistes se sont multipliés, plus les émissions ont augmenté !

C'est que la cause première de ce dérèglement climatique est une drogue dure. Elle s'appelle l'abondance énergétique, rendue possible par l'avènement des combustibles fossiles. Ces derniers ont permis de mettre à notre service une armée de domestiques mécaniques, à l'origine de la profonde transformation du monde que nous avons connue depuis deux siècles.

En remplaçant tout d'abord les paysans par des tracteurs, et des usines d'engrais et de phytosanitaires, l'énergie fossile a partout fait diminuer l'emploi agricole (alors même que la production augmentait), ce qui a entraîné l'émergence des activités et métiers d'aujourd'hui. Après avoir vidé les campagnes, l'énergie fossile a permis de créer les villes, à grands coups d'aciéries, de cimenteries, de camions et de grues.

L'industrie - des machines et encore des machines

- met désormais à notre disposition des dizaines de millions de produits différents pour des prix sans cesse plus modiques (c'est cela "l'augmentation du pouvoir d'achat"),
- procure environ 40 mètres carrés d'espace habitable chauffé par occidental,
- permet de se déplacer aux quatre coins du département, puis du pays, puis du monde,
- amène les jeux du cirque dans chaque foyer (la télévision puis Internet),
- allège les corvées domestiques (électroménager),
- créé l'hôpital moderne, etc.

La marine marchande, l'aviation, les camions et les réseaux de télécoms

ont mondialisé l'économie. L'abondance agricole (donc les machines) et la prophylaxie (rendue possible notamment par les réseaux d'eau potable) ont allongé l'espérance de vie. Enfin, en limitant le recours au travail physique (que les machines font à notre place), les machines nous ont libérés du temps que nous pouvons affecter aux vacances, aux retraites, aux études longues, ou... aux emplois de bureau ! Partout dans le monde, l'accès à l'énergie fossile - c'est-à-dire aux machines - a déformé de la même manière l'activité et les modes de vie.

La liste de ce que nous devons à notre costume d'Iron Man est longue. Ce costume, ce sont essentiellement les énergies fossiles et carbonées (charbon, pétrole et gaz naturel, qui fournissent 80 % de l'énergie mondiale) qui ont permis de le fabriquer.

Certes, la France dispose d'une exception bienvenue : son parc de production électrique, qui émet très peu de CO<sub>2</sub>. Mais, dans le monde, l'électricité s'est très majoritairement développée avec les combustibles fossiles, comme le reste.

Et ce sont ces énergies fossiles qui ont commencé à "détraquer" notre climat. Les sources "non carbonées", l'hydroélectricité, le nucléaire ainsi que les nouvelles formes d'énergies renouvelables (photovoltaïque et éolien pour l'essentiel) ne fournissent, toujours que 20 % de toute l'énergie que mobilise le fonctionnement de l'économie mondiale. Ce pourcentage était le même en 1974... Le drame de cette affaire, c'est donc que l'abondance énergétique a été rendue possible en sortant des énergies renouvelables, les seules disponibles jusqu'à il y a deux siècles. Ce sont ces énergies qui poussaient les voiles des navires, actionnaient les moulins et les forges, séchaient les récoltes et nourrissaient les animaux qui tiraient les charrues et les diligences. L'ère industrielle, nous la devons précisément au fait d'avoir compris comment mettre à notre service les énergies fossiles, grâce à la machine à vapeur et au moteur à combustion interne, dont la puissance est incomparable à celle actionnée par les énergies renouvelables.

**Jugez plutôt !** Pour remplacer un seul laminoir par des ouvriers martelant de la tôle, il faudrait mobiliser 1 millions de paires de bras => 40 % de la population active de la France ! Nous ne percevons jamais dans notre quotidien la puissance de ce laminoir. Pourtant cette puissance est là, étalée sous nos yeux, dans chaque objet contenant de l'acier. Celui-ci permet les logements (armature des bâtiments), les infrastructures (ponts, tunnels, et réseaux de toute nature : gazoducs, pylônes et câbles, antennes-relais...), les transports (véhicules), l'agriculture (tracteurs), les meubles, les assemblages (vis et clous), l'eau courante, la cuisine, et pour finir toutes les machines industrielles (et donc... tous les objets). Bref, l'acier est partout. Pourtant, nous ne pensons jamais à la prothèse surpuissante qui lui a donné forme.

C'est cela l'énergie : la nourriture du costume d'Iron Man en pièces détachées qui nous obéit au doigt et à l'œil, qui a tout changé dans le monde qui nous entoure, et qui pourtant reste pour une large part invisible et inaudible dans notre quotidien.

Revenons à nos moutons. Pour limiter à 2°C la dérive climatique que nous avons initiée, et dont les derniers étés ne fournissent qu'un modeste avant-goût, il va falloir apprendre à nos machines à se passer de l'essentiel de leur nourriture actuelle.

**Quelle taille le costume d'Iron Man peut-il garder une fois que nous lui demanderons de se passer de sa nourriture fossile ?**

Impossible, pensera peut-être le lecteur. Aucune exhortation précédente n'a servi à quelque chose, pourquoi en irait-il autrement à l'avenir ? C'est que, le temps passant, il y a désormais une seconde excellente raison de nous hâter enfin d'organiser la sortie des énergies fossiles, et celle-là ne dépend pas autant de notre seule volonté.

Ces énergies sont apparues sous terre dans le cadre d'une lente fossilisation de restes de vie ancienne, qui demande un million de fois plus de temps que leur extraction au rythme actuel. Il n'est donc mathématiquement pas possible de consommer indéfiniment la même quantité tous les ans, et a fortiori encore moins une quantité

indéfiniment croissante tous les ans.

Plus précisément encore, la consommation annuelle d'une ressource non renouvelable (pétrole, mais aussi minerais de toute nature) ne peut rien faire d'autre que de passer un jour par un maximum pour décliner ensuite.

Il se trouve que, pour le pétrole conventionnel (tout le pétrole mondial sauf le pétrole de schiste américain, les sables bitumineux canadiens et les autres pétroles extra-lourds), l'Agence Internationale de l'Energie a indiqué en 2018 que le maximum était survenu en 2008, et que cette production a commencé à décliner depuis. En termes très pratiques, cela a engendré pour l'Europe - et donc la France - une décline subie de ravvisionnement pétrolier. Pour des raisons identiques, il en va de même, sur notre vieux continent, pour le charbon et le gaz. Piochant dans ses mines de houille depuis deux siècles, l'Europe a passé son pic de production pour ce combustible solide il y a plus d'un demi-siècle. Le déclin depuis est donc inexorable et tout à fait indépendant des inquiétudes sur le climat. Pour le gaz, l'approvisionnement européen décline depuis 2004, année où la mer du Nord, qui fournissait plus de la moitié de la consommation domestique, a passé son pic. L'Europe n'a donc pas besoin de se demander si baisser ses émissions est un choix : cela va être son destin, par manque de carburant.

Cette contrainte sur le pétrole, et, régionalement, sur le charbon et le gaz, ne signifie malheureusement pas la fin pour autant des émissions de gaz à effet de serre.

Nombre de pays font reposer leur développement sur le charbon - dont il reste de gros stocks - et sur le gaz naturel, dont le pic de production n'est pas attendu avant 2030 au plus tôt. Par contre, compte tenu de sa domination sans partage dans le domaine du transport, en particulier celui des marchandises, le pétrole reste le sang de nos économies et de la mondialisation. Un approvisionnement en pétrole contraint, c'est une croissance économique contrainte et ralentie. C'est exactement ce que l'on observe aujourd'hui en Europe et plus largement dans les pays développés.

Qu'importe si les combustibles fossiles doivent décroître ! Nous compenserons grâce à des économies d'énergie et aux énergies bas carbone, renouvelables et nucléaires. Pour partie, oui. Mais pour partie seulement. À nouveau, rappelons que les énergies renouvelables, ce sont celles dont historiquement nous sommes sortis en enfilant notre costume d'Iron Man. Conserver ce costume en ne lui fournissant plus que du vent, de l'eau, du soleil et de l'herbe, et cela en trente ans si nous voulons tenir nos engagements climatiques, la physique nous dit que c'est un pari que nous sommes à peu près sûrs de perdre.

Quant au nucléaire, il est long à mettre en œuvre, car très capitalistique, et nécessitant des compétences pointues. Il a donc besoin d'un cadre stable pour se développer. Un cadre qu'aujourd'hui, seuls des régimes autoritaires (Chine, Russie) savent garantir.

Des pays démocratiques ont pourtant fourni un tel cadre du temps de la planification d'après-guerre, puis à l'époque des chocs pétroliers des années 1970. Mais, pour l'heure en France, un (re)démarrage suffisamment rapide de la filière électronucléaire, pour permettre de compenser en totalité la sortie des combustibles fossiles sans demander d'autre effort, n'est pas envisageable.

Ce qui différencie la situation présente du passé, c'est donc la temporalité. "Avant", les ennuis étaient pour plus tard. Maintenant, ils sont pour tout de suite. C'est donc le calendrier qui va peut-être nous pousser enfin à agir. Constaté que le dealer commence à manquer de marchandise, même si on y met toutes nos économies, et que la dégradation causée par la drogue devient bien visible, voilà peut-être le coup de pied au derrière qu'il nous faut.

**Alors comment faire ?** Nous n'avons jamais beaucoup réfléchi à la question, obnubilés par le " toujours plus ", cette croissance engendrée par l'abondance de ressources et de machines, donc d'énergie. L'économie académique ne fournit à peu près aucun travail exploitable sur la gestion opérationnelle optimale d'une société en contraction énergétique. Le courant de la " décroissance " dispose

certes de quelques théoriciens, mais personne qui se soit demandé combien d'ouvriers automobiles, de boulangers, d'éleveurs (avec combien de vaches par éleveur), ni combien d'employés de la Sécu il faut en pratique dans un monde où la puissance de nos auxiliaires mécaniques doit diminuer.

Les plans pour l'avenir proposés par les pouvoirs publics, ou par les agences qui en dépendent, ne sont pas d'un grand secours. Ils ont en effet évacué le problème avant même de l'avoir posé ! L'astuce pour cela s'appelle la " croissance verte ", qui postule qu'il sera possible de découpler durablement l'économie des nuisances qui lui sont actuellement associées. Bienvenue dans un monde où la croissance économique est durable mais où sont réduites à zéro les émissions de gaz à effet de serre, la pollution, l'empreinte matière, l'empreinte au sol... Malheureusement, ce raisonnement postule un découplage qui n'est jamais advenu jusqu'à maintenant, et ce pour de très bonnes raisons ; l'économie compte en euros un flux de transformation que le physicien ou l'ingénieur comptent en joules (ou en kilowattheure). Compter sur une expansion perpétuelle de l'économie " physique " pour régler les problèmes d'un monde en contraction, c'est par construction une impossibilité matérielle.

### **C'est là qu'arrive le pari un peu fou que nous avons souhaité relever au Shift Project, avec notre Plan de transformation de l'économie française (PTEF). Pari fou, ou pari sensé ?**

Deux points nous poussent à penser que ce travail pourrait trouver plus d'échos que ce qui a précédé.

Prenons le contexte pour commencer. Jusqu'à maintenant, les scientifiques du climat évoquaient des ennuis pour " plus tard ". Mais que pèse l'avenir lointain quand, à court terme, tout se passe bien ? Les ennuis n'arrivent qu'aux autres, nous le savons tous. Qui paierait une prime d'assurance contre les incendies chez lui si ce n'était pas obligatoire ? Or l'horizon temporel a changé : désormais, les ennuis ne sont pas pour plus tard, mais ils ont commencé tout de suite. Sécheresses ici, inondations là-bas, bâtiments fissurés ici, migrations là-bas, maladies endémiques ici, dépérissement des arbres ou mauvaises récoltes là-bas, coraux qui meurent ici, ouragans jamais vus là ...

Le pic de production du pétrole fait aussi partie de ces processus qui étaient " pour plus tard ". Mais pour le conventionnel c'était hier, et pour l'ensemble du pétrole pour maintenant. S'ensuit un degré de désarroi des économistes " classiques " qui ouvre la voie à ce que d'autres propositions concrètes puissent arriver sur la place publique.

Le deuxième point de différenciation est la conjonction de l'environnement et des propositions opérationnelles. Jusqu'à maintenant, les défenseurs de l'environnement se focalisaient souvent contre et non pour, et se limitaient souvent à une ou deux thématiques (l'énergie ou la pollution des rivières, par exemple). Mais avec le PTEF nous avons une ébauche de vision pouvant concerner tous les ministères, de l'Éducation Nationale à la Défense, en passant par la Fonction publique et l'Agriculture.

La question que nous nous sommes posée peut être résumée ainsi : *dès l'entrée en fonction du prochain gouvernement, que faut-il faire si le but du jeu consiste à mettre l'économie française en cohérence avec une baisse des émissions planétaires de 5 % par an, compatible avec nos engagements climatiques, tout en permettant à chacun(e) de trouver un emploi ?*

On l'aura compris, ce programme ne peut parier uniquement sur des substitutions techniques. Il faudra aussi de la sobriété, c'est-à-dire en pratique moins de flux physiques (matière, énergie), et autant sinon davantage d'activités humaines. Compte tenu de ce qui précède, notre plan n'est ni " croissantiste " ni " décroissantiste ". Il se situe sur un autre terrain. Il s'agit de savoir ce que nous souhaitons faire de nos heures éveillées, et comment nous devons optimiser ce que nous pouvons prélever dans l'environnement sans violer les limites planétaires, et sans nous jeter à pieds joints dans la fournaise.

Transformer tout ce que l'énergie abondante a façonné autour de nous

→

en deux siècles ne va pas se faire en une semaine. Cela ne va même pas se faire en trente ans, contrairement aux promesses politiques, qui peuvent laisser penser l'inverse à celles et ceux qui n'ont guère pris le temps de creuser la question. La première étape est de se doter d'un plan de marche. Comme le randonneur qui part traverser la Corse, il faut certes avoir en tête l'objectif final, mais aussi préciser chaque étape du parcours, inventorier l'équipement nécessaire, calculer le temps de marche quotidien ... Bien avant le bout du chemin, nous sommes convaincus que de nombreuses issues heureuses apparaîtront. Certaines sont déjà en train d'éclorre, qu'il s'agisse de manières de produire, de consommer, de nous déplacer et de vivre, tout simplement.

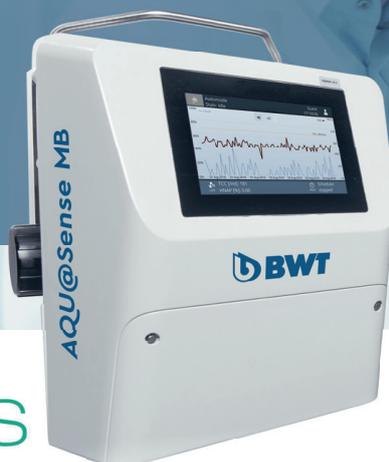
C'est ce plan de marche visant à commencer demain la décarbonation effective de nos activités que nous avons essayé de construire avec le PTEF. Derrière les chapitres qui suivent, il y a le rapport de dizaines de collaborateurs en charge d'une pièce du puzzle, de centaines de contributeurs, et de milliers de relecteurs. Il a fallu en défricher, des sujets, pour commencer à avoir une vue d'ensemble ! Si ce plan parvient à faire un tant soit peu la différence dans les débats à venir, nous n'aurons pas perdu notre temps.

**Il n'y a jamais très loin de l'optimisme à la naïveté,, ou de l'entrepreneuriat à l'inconscience. Il n'est pas toujours facile de savoir à l'avance si une initiative tombera du bon ou du mauvais côté de la barrière. L'avenir dira si le travail que vous tenez entre vos mains relevait de l'initiative bienvenue, parce qu'il aura permis d'infléchir positivement le cours de l'histoire, ou s'il tenait de la naïveté la plus coupable, parce que nous aurons perdu notre temps à concevoir un dispositif sans portée. Pour l'heure, nous voulons croire que nous n'avons pas été terriblement mal inspirés en nous lançant dans cette aventure, et que le résultat vaut au moins le temps que nous lui avons consacré.**



## L'avenir du contrôle microbiologique en ligne

BWT AQU@SENSE MB



**congrès**  
international

Biarritz // France  
11 / 12 / 13 octobre 2022

Retrouvez-nous stand 042

La qualité de l'eau purifiée et de l'eau pour préparations injectables, parfaitement démontrable à chaque instant.

BWT présente l'AQU@Sense MB, un système fiable, éprouvé et précis de mesure en continu des TCC (total cell count) grâce à la cytométrie de flux.

[bwt-pharma.com](http://bwt-pharma.com)

# Assurance Qualité & Production : impacts de la nouvelle annexe 1 des BPF.

Par Jean-Denis MALLET & Mickaël VERGÉ - Pharmaplan  
 Jean-Denis.Mallet@pharmaplan.com & Mickael.Verge@pharmaplan.com

Dans un contexte réglementaire faisant la part belle aux systèmes clos, Pharmaplan étudie sur plusieurs projets des solutions visant à diminuer autant que possible les manipulations humaines et les risques de contamination associés. A titre d'exemple, l'un de nos clients souhaite automatiser l'alimentation en bouchons de ses lignes de remplissage conventionnelles, afin de s'affranchir de l'intervention d'un opérateur en classe B.



Dans le but de proposer une solution technique répondant à ce besoin, Pharmaplan a amené des retours d'expérience sur différentes technologies possibles grâce à une collaboration active avec les fournisseurs d'équipements. A l'issue de l'étape de comparaison initiale, notre choix s'est porté sur une solution originale développée en collaboration entre Pharmaplan et le client. Des essais ont ensuite été conduits avec le fournisseur pressenti pour valider la faisabilité technique du concept, ainsi qu'une étude de Conceptual Design pour l'intégration du nouveau système au sein de l'unité de production. Ce type de projet sera amené à se multiplier dans les mois et les années à venir, en réponse aux défis posés par la nouvelle annexe 1.

## 1. L'annexe 1

Depuis le concept paper de l'EMA et de PIC/S en 2015, l'annexe 1 des GMP (Good Manufacturing Practices) a été retravaillée en profondeur par l'Inspector Working Group. La collaboration entre EMA, PIC/S, et OMS permet une mise à jour suivant les évolutions du secteur, mais aussi une harmonisation des différentes réglementations mondiales. Le texte, approuvé par le groupe de travail avant l'été, a été validé le 22 août 2022 par la Commission Européenne et officiellement publié sur Eudralex Volume 4 le 25 août 2022. A la différence de ce qui est fait usuellement, son délai de mise en œuvre est fixé à un an au lieu de six mois (25 août 2023), avec une exception pour la section 8.123 concernant les lyophilisateurs, qui pourra être mise en œuvre en deux ans (25 août 2024).

La nouvelle mouture de l'annexe dédiée aux produits stériles opère un important changement de philosophie en allant de plus en plus dans le détail des moyens à mettre en œuvre pour garantir la stérilité du produit. Ce focus sur le "comment" se ressent très vite à la lecture des différents documents de travail qui ont été donnés en consultation : la taille du texte a été multipliée par trois par rapport à la version 2008 actuellement en vigueur. De manière générale, de nombreux paragraphes entérinent des pratiques qui

→

étaient déjà en usage au sein de l'industrie, comme la requalification périodique des salles propres, à des fréquences variables selon la classe de propreté. Néanmoins, leur introduction détaillée au sein des textes induit une contrainte nouvelle pour les industriels, en supprimant les marges de tolérance qui étaient admises par usage, impactant ainsi le positionnement des arrêts techniques ou de production par exemple. Certains chapitres permettent également d'aborder des concepts qui n'étaient jusqu'ici pas couverts par l'annexe : les technologies à usage unique, les gaz, etc. Si les procédés impliquant une étape de stérilisation terminale sont peu concernés par les modifications, les procédés aseptiques quant à eux devront s'adapter à de nouveaux requis, pour permettre un niveau de qualité et de sécurité toujours plus élevé, au bénéfice des patients.

## 2. L'assurance qualité en ligne de mire

Les départements d'assurance qualité des industriels pharmaceutiques vont devoir intégrer un certain nombre de nouveautés et d'ajustements. Au premier rang des changements majeurs dans l'annexe 1, on trouve la notion d'APS (Aseptic Process Simulation) qui remplace désormais le MFT (Media Fill Test). L'objectif reste de vérifier l'asepsie des opérations réalisées pour mettre en œuvre un produit stérile, mais le niveau de précision des requis est désormais plus élevé et s'applique à l'ensemble des opérations aseptiques, sans se limiter au remplissage, intégrant ainsi les autres procédés aseptiques, comme par exemple ceux que l'on trouve aujourd'hui dans le secteur des thérapies géniques et cellulaires. Cet élément aura également un impact sur l'organisation de la production, qui devra réserver de nouveaux créneaux pour la réalisation des tests.

La notion de Contamination Control Strategy (CCS) fait également son entrée dans l'annexe, et doit à présent exister sous forme de document dédié, bien que son formalisme soit laissé à l'appréciation des industriels. La stratégie doit décrire l'ensemble des éléments pouvant avoir un impact sur les risques de contamination microbiologique et particulière, et la manière dont ils sont contrôlés : conception des zones de production, maintenance, procédés de nettoyage et de désinfection, formation des opérateurs, relations avec les sous-traitants, comptage particulière, test de fumée, etc. L'annexe décrit 16 composantes qui constituent le périmètre minimal de toute CCS. Par ailleurs, la notion de cycle de vie doit être intégrée, et la stratégie doit être sur-mesure, c'est-à-dire développée spécifiquement par et pour le fabricant. In fine, la démarche de CCS doit permettre aux industriels de disposer d'une vue d'ensemble de leurs processus afin de les contrôler au mieux et de maîtriser pleinement l'assurance de stérilité.

Le dernier élément marquant concernant l'assurance qualité est le test d'intégrité des filtres (PUPSIT). Ici le texte n'évolue pas, mais sa mise en application sera désormais contrôlée pour le test pré-utilisation et non plus seulement post-utilisation, malgré les réticences de nombreux acteurs qui craignent que le test pré-utilisation n'endommage ou ne contamine le filtre avant usage.

Pour faire face à ces évolutions réglementaires, de nombreux acteurs mettent déjà en place leur plan d'action : formation, audit, mise en place ou amélioration du système qualité, de la CCS, des activités de contrôle de la stérilité des opérations, etc.

## 3. Quels impacts pour la production ?

Les chapitres de la nouvelle annexe 1 concernant la production font la part belle à de nombreuses notions nouvelles et/ou fortement développées, sans toutefois introduire de changement majeur : utilités, connexions aseptiques, lyophilisation, ou encore Form-Fill-Seal. De même, le tableau de classification des opérations aseptiques par classe de propreté est désormais beaucoup plus détaillé mais conserve la même philosophie (continuité de la classe A).

En matière de technologies de production, si à ce stade il ne mentionne pas d'obligation à ce sujet, le texte oriente tout de même fortement vers l'usage de systèmes clos (RABS, isolateurs, systèmes à usage unique), et laisse à penser que l'industrie va s'adapter en abandonnant progressivement les lignes de remplissage conventionnelles. De la même manière, le chargement manuel des lyophilisateurs est nettement visé, avec à terme l'objectif de supprimer, par l'automatisation totale, l'intervention humaine entre le pré-bouchage du flacon et son arrivée dans le lyophilisateur. Ces orientations se retrouveront probablement au cœur de problématiques de productivité pour certains sites où les systèmes clos sont peu compatibles avec le niveau de flexibilité de la production.

Par ailleurs, les sas communs pour l'entrée et la sortie du personnel, du matériel, ou des équipements, ne sont plus permis vers la classe B ni dans le cas de l'utilisation de produits hautement actifs. Pour les cas où cette ségrégation n'est pas possible, par exemple sur des sites existants où l'espace est insuffisant, le texte prévoit à minima une séparation temporelle de l'entrée et la sortie.

## 4. Vers une production robotisée

De cette nouvelle version de l'annexe 1 des GMP se dégage une tendance forte : limiter au maximum la présence humaine dans les opérations de production aseptique. Si rien n'interdit à ce jour la présence des opérateurs dans les zones de production, on peut penser que les futures évolutions réglementaires s'en rapprocheront.

En ce sens, les autorités suivent également les avancées technologiques, en particulier dans les secteurs de la robotique, de la digitalisation, et de l'utilisation de l'intelligence artificielle couplée au big data. En effet, le développement de ces domaines permet de limiter toujours plus le recours à l'intervention humaine. Si l'investissement associé est élevé, il permet cependant d'éliminer l'une des principales causes possibles de contamination.

**En synthèse,** les projets de modification des unités de production existantes devraient donc aller crescendo : intégration de RABS ou d'isolateurs sur les lignes de remplissage conventionnelles, suppression des sas à croisement, intégration des impacts éventuels de l'introduction des tests APS sur l'organisation de la production, etc. Néanmoins, les investissements nécessaires à ces ajustements peuvent être conséquents et devront être anticipés par les laboratoires.

Pour conclure, notons que les acteurs de la santé vétérinaire devraient également connaître prochainement une vague de mise en conformité, à l'occasion de la mise à jour des annexes qui les concernent (4 et 5), qui n'avaient pas été modifiées depuis 1991. Ces changements s'ajouteront à ceux déjà nécessités par la nouvelle annexe 1. ■

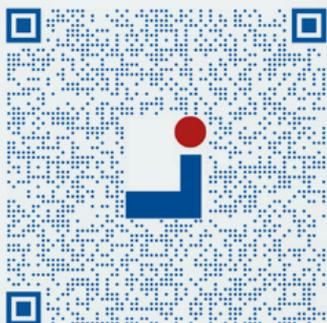
### Glossaire

<b>APS</b>	Aseptic Process Simulation
<b>BPF</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>CCS</b>	Contamination Control Strategy
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practices
<b>MFT</b>	Media Fill Test
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PIC/S</b>	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
<b>PUPSIT</b>	Pre-Use Post Sterilisation Integrity Testing
<b>RABS</b>	Restricted Access Barrier System

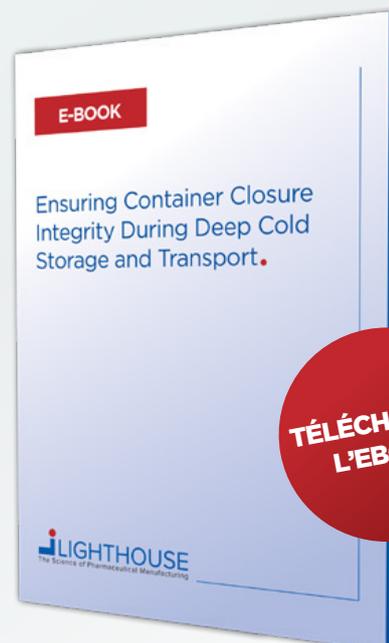


## Avez-vous besoin de garantir l'intégrité (CCI) de vos produits nécessitant un stockage et un transport à très basse température ?

L'analyse laser du headspace est la seule technique rapide et non-destructive pour les tests d'intégrité (CCI), qui peut mesurer les défauts d'intégrité temporaires dans les produits pharmaceutiques stériles dûs au stockage ou au transport à ultra basse température.



scanner  
le code QR  
**TÉLÉCHARGEZ  
L'EBOOK.** 

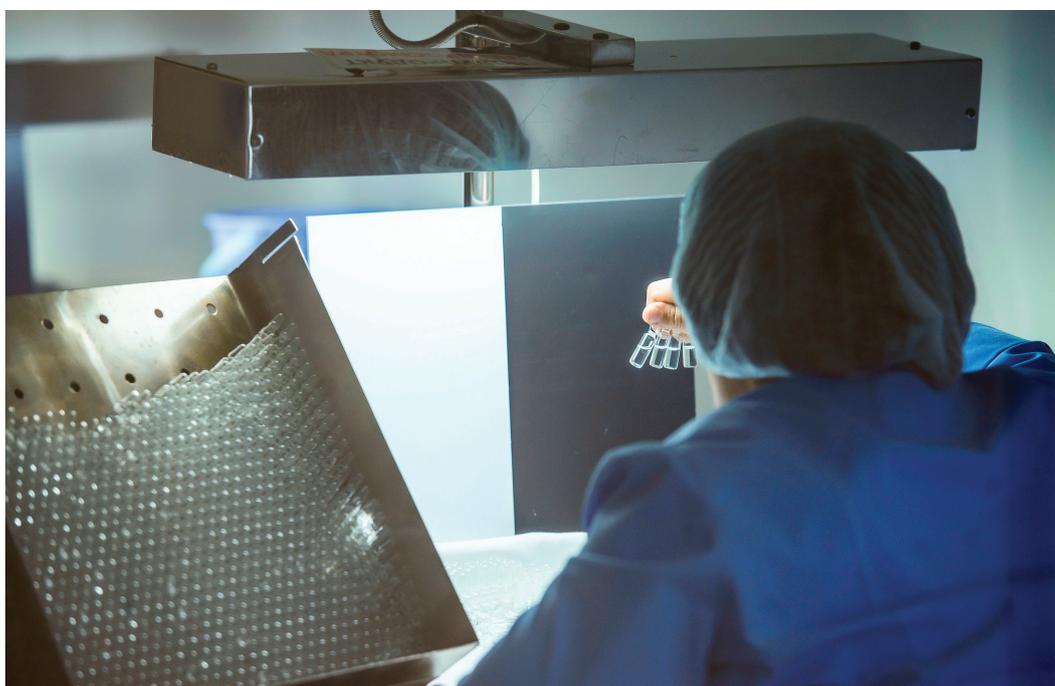


**TÉLÉCHARGEZ  
L'EBOOK**

# Un expert en inspection visuelle doit-il être un expert technique en système de vision ?

Par Valerie RAUTUREAU - Lilly France S.A.S & Sabrina DI VICO - Leo Pharma  
 rautureau\_valerie@lilly.com; sadiv@leo-pharma.com

L'inspection visuelle est devenue, en quelques années, un aspect de la Production Pharmaceutique sur lequel il est mis de plus en plus d'emphasis. Elle est en effet à présent considérée comme un des éléments fondamentaux d'une production injectable de qualité assurant la sécurité des médicaments et n'est plus seulement un moyen de détecter et d'éliminer des éléments défectueux produits en amont.



Les dernières années ont vu beaucoup d'évolutions dans ce domaine avec, notamment, la publication de nouvelles directives déjà en place (USP 1790) ou approuvée (annexe 1 BPF, FDA guidance), mais également de nombreuses conférences dédiées à l'inspection visuelle.

Le développement de l'inspection visuelle automatique a également généré un besoin d'expertise technique conséquent permettant de concilier la recherche de taux de détection optimum et de rendements acceptables mais également d'assurer la maintenance des équipements au fil du temps. L'inspection visuelle a de ce fait, de nos jours, des implications très larges à la fois en termes de qualité et d'expertise technique.

Dans ce cadre, nous avons été amenées à nous poser la question de la difficulté d'être à la fois un expert en stratégie d'inspection visuelle et un expert technique, notamment pour l'inspection visuelle automatique.

## 1. L'expert en inspection visuelle

Afin de répondre aux exigences croissantes dans ce domaine, la plupart des sites industriels ont développé un poste d'expert en inspection visuelle chargé de définir la stratégie, de la mettre en œuvre et de la faire évoluer. Cette expertise nécessite à la fois de bien connaître les différentes réglementations relatives à l'inspection visuelle mais également, au vu de :

- l'évolution très importante en cours dans le domaine
- les délais parfois très importants pour adapter les stratégies
- la possible interprétation de certains textes.

Il est plus que souhaitable que cet expert participe à des événements autour de l'inspection visuelle et développe un réseau de benchmark lui permettant de bien comprendre les attendus

→

et d'anticiper au maximum les futurs attentes. Au-delà de la bonne interprétation des textes, l'expert va devoir mettre en place et faire évoluer la stratégie d'inspection visuelle au sens large.

**Une stratégie d'inspection visuelle robuste doit couvrir de nombreux aspects et a des ramifications dans divers domaines de la production injectables. Il va ainsi devoir définir et accompagner :**

**La stratégie d'inspection en elle-même avec entre autre le besoin de définir :**

- La méthode d'inspection la plus adaptée pour des nouveaux produits/contenants,
- La nécessité ou pas d'une seconde passe d'inspection en fonction de la maturité du procédé et du risque de faux-rejets associé,
- Comment gérer les rejets en fonction de la méthode retenue (mise en destruction, retraitement),
- La gestion des prélèvements statistiques – AQL associés et gestion des non conformités.

**La mise en place du processus d'évaluation des défauts avec entre autres :**

- Comment/combien en classifier
- Comment exploiter les données de classification :
  - détermination de limites d'alerte/d'action
  - maintien des limites dans le temps
  - stratégie en cas de dépassement des limites / gestion du lot.

**La stratégie de réinspection :**

- Dans quelles conditions est-elle autorisée ?
- Evaluation de la détectabilité des défauts / estimation des défauts résiduels / évaluation de risque
- Quelle méthode de réinspection est possible ?

**La stratégie de qualification impliquant entre autres :**

- La détermination des défauts à rechercher,
- L'établissement de défauts standard et la détermination de la zone de rejet nécessitant de mettre en œuvre des études de probabilité de détection,
- Le choix des défauts retenus pour la qualification,
- Le déroulement de la qualification (runs, gestion de la fatigue, réaction en cas de non-conformité etc...),
- La comparaison entre méthodes d'inspection.

**La mise en place d'une stratégie de gestion des particules impliquant :**

- Une connaissance des particules générées par le procédé de fabrication et de leur impact potentiel sur le patient
- La gestion des particules atypiques
- La gestion des produits difficiles à inspecter

**La Formation et l'accompagnement du personnel avec notamment :**

- La définition des conditions d'inspection (luminosité, couleur des fonds, cadence d'inspection, gestuelle adéquate pour voir les défauts),
- La mise en place de supports adéquats (bibliothèque de défauts, kits de formation),
- L'intégration de la fatigue.

De plus, bien souvent, en cas de taux de défauts atypiques, il participe aux investigations techniques impliquant les différents acteurs du procédé de fabrication afin d'aider à déterminer la cause racine du défaut mais également comment le prévenir.

Il sera également consulté en cas de détection de nouveau défaut ou

de tout événement sortant du cadre standard de la production.

L'expert en inspection visuelle devra donc avoir une connaissance solide de ses procédés de fabrication et de toutes les stratégies en place pour assurer un processus robuste et être capable de déterminer si son procédé reste adapté en cas d'évolution.

Dans ce cadre, il est nécessaire qu'il ait un minimum de connaissance technique lui permettant de comprendre le fonctionnement d'un équipement d'inspection visuelle automatisée afin de pouvoir déterminer une stratégie de qualification ou de réinspection par exemple.

## 2. L'expert technique en système vision

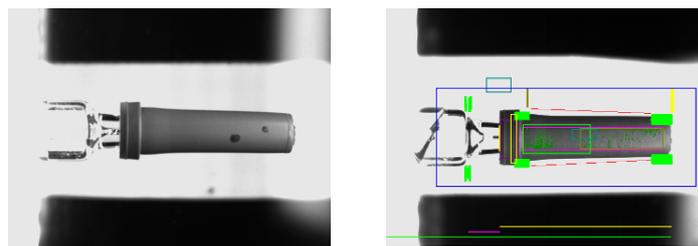
Le fonctionnement des systèmes de vision des machines actuelles d'inspection automatique est propre à chaque fournisseur. Cependant, ils ont globalement la même base : ils partent d'une image qui est pixélisée par le système de vision en différentes nuances de gris et est traitée selon différents paramètres pour permettre la détection des défauts.

Il y a généralement 3 cas de configuration sur un système de vision en fonction des défauts recherchés :

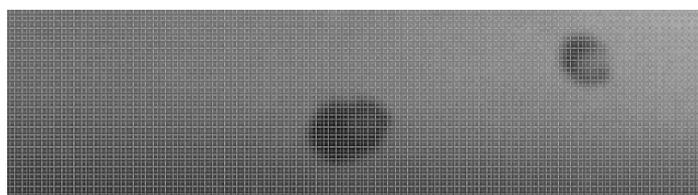
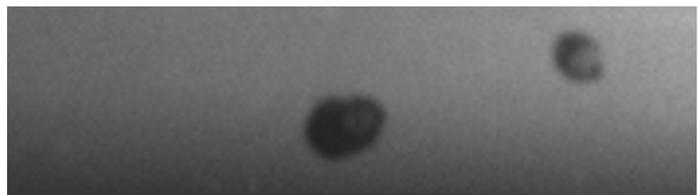
- Recherche par quantité de pixels de couleur non acceptable (ex: tache),
- Recherche par mesure d'une distance en pixels entre deux points de l'image ( ex : protège aiguille pas assez enfoncé),
- Recherche par comparaisons d'image d'une même séquence (ex: particule dans la solution).

Prenons le 1<sup>er</sup> cas avec un défaut "tache sur le protège aiguille" d'une seringue pour mieux comprendre le rôle de l'expert technique en système de vision. La détection de défaut est en lien avec un nombre important de paramètres qui forme la base de la recette de vision.

**Étape 1.** Il faut déterminer les zones en relation avec le défaut en positionnant des fenêtres de recherche.



**Étape 2.** Le système de vision pixélise l'image en nuance de gris

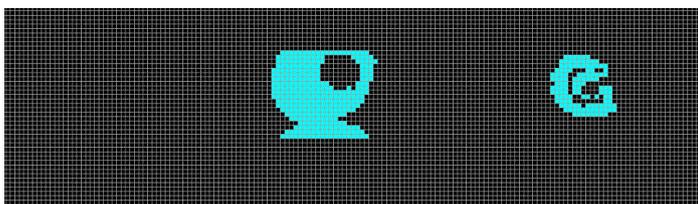
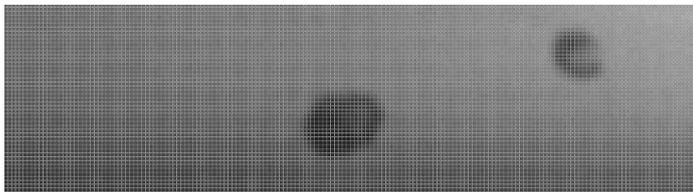


→

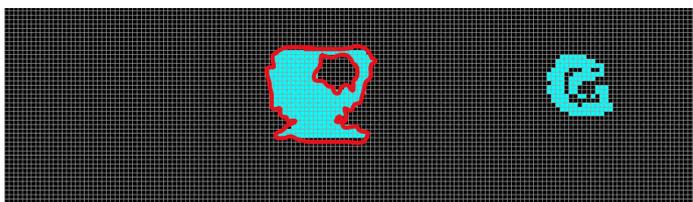
**Étape 3.** Le défaut "tache sur le protège aiguille" est défini par une couleur différente de la couleur du protège aiguille. Pour cela, il faut déterminer à partir de quelle nuance de gris nous considérons que le défaut n'est pas acceptable.

0	3	6	9	12	15	18	21
24	27	30	33	36	39	42	45
48	51	54	57	60	63	66	69
72	75	78	81	84	87	90	93
96	99	102	105	108	111	114	117
120	123	126	129	132	135	138	141
144	147	150	153	156	159	162	165
168	171	174	177	180	183	186	189
192	195	198	201	204	207	210	213

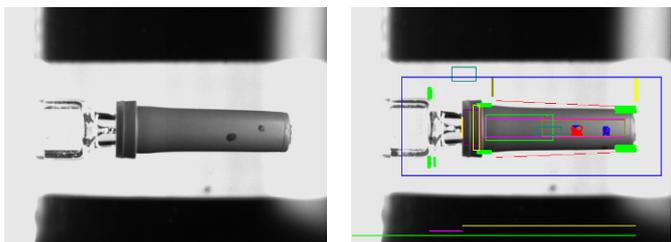
**Étape 4.** À la suite du choix de la nuance de gris à partir de laquelle nous considérons que nous sommes en défaut, création par le système de vision d'une image en pixels blanc et noir.



**Étape 5.** Le défaut est défini par une taille, c'est-à-dire à partir de quel moment nous considérons que le défaut n'est pas acceptable. Cette taille correspond à une surface qui est déterminée par un nombre de pixels concomitants.



**Étape 6.** La dernière étape est le report sur l'image de l'identification du défaut (en rouge).



En résumé, si nous prenons le cas de la recherche de défaut du type "tache sur le protège aiguille", le système de vision va rechercher dans

des fenêtres déterminées, un certain nombre de pixels d'un niveau de gris précis correspondant à la taille de la tâche classée comme un défaut. Ce paramétrage est sous la responsabilité de l'expert en inspection visuelle.

Le défaut de type tâche est considéré comme facilement paramétrable. La recherche de certains défauts est plus complexe à configurer au niveau recette de vision, car il faut également travailler sur la vitesse de rotation du contenant inspecté, le nombre de prise de photos, la comparaison d'images entre elles, etc.

L'expert en inspection visuelle doit trouver le juste milieu pour détecter les défauts selon le catalogue de défauts de l'entreprise, avec des résultats de détection comparables ou supérieurs à l'humain lors de la qualification de l'équipement (impact qualité produit/patient), tout en limitant les faux rejets (impact économique/patient par non-provisionnement du médicament).

Dans le cas d'une interface de vision ouverte, il est important d'avoir sur site un expert technique en inspection visuelle qui pourra :

- créer des recettes pour les nouveaux volumes ou produits,
- créer des nouveaux paramètres de détection dans le cas de la découverte d'un nouveau défaut,
- améliorer la détectabilité des défauts,
- améliorer les recettes existantes pour limiter les faux rejets.

### 3. La difficulté à concilier les deux domaines d'expertise

Il peut parfois être considéré qu'un expert en inspection visuelle doit également être l'expert en système de vision. Comme on l'a vu précédemment, ces deux activités requièrent des compétences totalement différentes.

L'expert en procédé d'inspection visuelle va devoir avoir une vue globale de tous les processus, être capable de communiquer de façon transverse à la fois dans son entreprise mais également à l'extérieur, faire de la veille réglementaire et bien souvent interagir avec des agences réglementaires. Il doit également garder un recul suffisant pour se détacher des pratiques de son Entreprise et être capable de les jauger à la lumière de l'évolution permanente dans le domaine.

L'expert en système vision quant à lui, va devoir avoir des compétences techniques poussées, passer beaucoup de temps sur le terrain pour bien connaître son équipement, créer les recettes, les faire évoluer, accompagner les investigations quotidiennes en cas de taux de défauts atypiques, organiser les essais techniques et la mise en place des modifications, assurer la qualification de l'équipement et son maintien dans le temps.

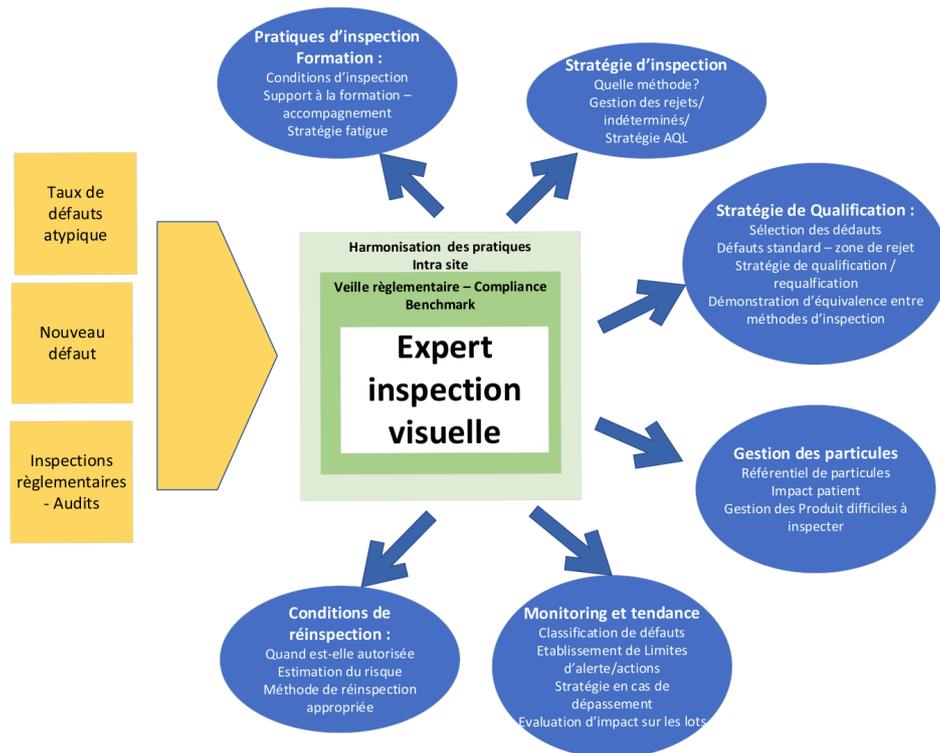
Dans les deux rôles il est nécessaire d'avoir le temps de continuer de monter en compétence pour ne rien perdre de ses connaissances et continuer de les accroître.

### 4. Conclusion

Le rôle de l'expert en inspection visuelle et celui de l'expert en système vision sont complémentaires. Il est important pour l'expert inspection visuelle de comprendre comment fonctionne le système de vision pour déterminer au mieux les stratégies. De même, il est important que l'expert technique en système de vision connaisse les requis réglementaires et les bonnes pratiques pour comprendre l'importance de son rôle et bien mettre à profit ses compétences.

Théoriquement, un expert technique en système vision peut être un expert en inspection visuelle et vice versa. Cependant, au vu de l'étendue des compétences nécessaires et du temps nécessaire pour exercer correctement les deux métiers, les deux sont difficilement conciliables pour une seule personne. La création d'un binôme d'experts travaillant en synergie dans le domaine bien spécifique de l'inspection visuelle constitue clairement une valeur ajoutée pour l'entreprise.



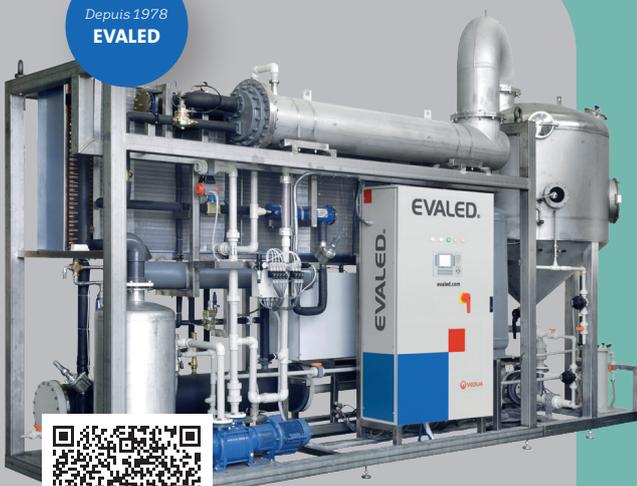


Synthèse de l'activité d'expert en inspection visuelle

## WATER TECHNOLOGIES

# Un traitement d'évapo-concentration efficace pour vos eaux usées !

Depuis 1978  
**EVALED**



Réutilisation des eaux traitées (ZLD) et soutien à la réalisation des objectifs de durabilité.



Retour sur investissement en mois (selon le volume des eaux usées et des coûts d'élimination).



Évaporation à basse température offrant une excellente efficacité énergétique



Jusqu'à 95% de réduction du volume d'élimination

Ressourcer le monde

**VEOLIA**

# Taux résiduel de peroxyde d'hydrogène présent dans les isolateurs lors de tests de stérilité : Quel impact sur les données générées ?

Par Eric GOHIER - JCE BIOTECHNOLOGY  
egohier@jcebiotechnology.com

Les premiers isolateurs ont fait leur apparition à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle notamment pour l'élevage de rongeurs axéniques. A partir du XX<sup>ème</sup> siècle, les isolateurs souples ou rigides et stérilisables par voie chimique apparaissent. En Europe, la société "la Calhène" fut pionnière dans ce domaine. Depuis, les isolateurs sont utilisés dans le monde 1) des Sciences de la vie, 2) de la Pharmaceutique, 3) du Médical, 4) de l'Agroalimentaire, 5) de la Microélectronique.



Un isolateur peut être défini comme un volume clos, étanche et stérilisable, limité par des filtres HEPA dans lequel les opérateurs peuvent intervenir tout en restant biologiquement à l'extérieur de ce volume. Plusieurs fonctions leur sont attribuées telles que leur utilisation en tant que barrière de confinement et le traitement et stérilisation de l'air et des surfaces. Les isolateurs ou boîtes à gants doivent être débarrassés de leur contamination microbologique au moyen de méthodes de bio-décontamination par utilisation d'un gaz antimicrobien avant le début d'un procédé. Le procédé de bio-décontamination doit être validé selon la norme NF EN ISO 13408-6 : 2021.

Deux grands types de décontamination sont actuellement utilisés, à savoir l'acide peracétique et le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Cet article se centrera sur ce dernier.

## 1. Le peroxyde d'hydrogène comme moyen de décontamination

L'utilisation d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vaporisé est réalisée en routine dans l'industrie pharmaceutique depuis les années mille neuf cent quatre-vingt. En effet, les effets bactéricides, virucides, fongicides et sporicides, ainsi que l'action sur les bactériophages du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sont bien connus et son utilisation sous forme liquide ou gaz pour la décontamination a été établie au cours des deux dernières décennies pour devenir une méthode standard dans l'industrie pharmaceutique. L'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> agit par dénaturation des protéines grâce à son effet oxydant puissant, plus important que celui de l'acide hypochloreux. Néanmoins, il présente une certaine toxicité sur les cellules humaines, son mécanisme cytotoxique étant basé sur la production de radicaux hydroxyyles OH hautement réactifs. Par ailleurs, il a été mis en évidence un seuil de toxicité pulmonaire à 10 mg.m<sup>-3</sup> (7.6 ppm), avec une NOEL (Non Observed Exposure Limit) à 5 mg.m<sup>-3</sup> (3.8 ppm) chez des volontaires sains exposés à des aérosols de 5 minutes à 4h (Ranjit, 2020).



Tableau 1 : Souches bactériennes à tester en lien avec le chapitre 2.6.1 de la Pharmacopée Européenne 10ème Edition (2020).

Souche microbienne testée	Milieux de culture testés		Conditions d'incubation	
	Milieux liquides	Milieux gélifiés	Milieux liquides	Milieux gélifiés
<b>Staphylococcus aureus</b> CIP 4.83 (ATCC 6538)	• Bouillon thioglycolate avec résazurine	Gélose trypticase soja	• 5 jours maximum • 32,5°C ± 2,5°C	• 1 à 2 jours • 32,5°C ± 2,5°C • aérobiose
<b>Pseudomonas aeruginosa</b> CIP 82.118 (ATCC 9027)				
<b>Clostridium sporogenes</b> CIP 100.651 (ATCC 11437)				• 1 à 2 jours • 32,5°C ± 2,5°C • anaérobiose
<b>Bacillus subtilis</b> CIP 52.62 (ATCC 6633)	• Bouillon à l'hydrolysate de caséine et de soja	Gélose Sabouraud avec chloramphenicol	• 5 jours maximum • 22,5°C ± 2,5°C	• 1 à 2 jours • 32,5°C ± 2,5°C • aérobiose
<b>Candida albicans</b> IP 48.72 (ATCC 10231)				• 2 à 3 jours • 22,5°C ± 2,5°C • aérobiose
<b>Aspergillus brasiliensis</b> IP 1431.83 (ATCC 16404)				

Dans la fiche toxicologique n° 123, l'Institut National de la Recherche Scientifique rapporte des Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle autorisées sur 8h (VLEP-8h) dans l'air des lieux de travail allant de 0.5 ppm en Allemagne à 1 ppm (1.5 mg.m<sup>-3</sup>) en France (INRS, 2022). Ainsi, il est préconisé sur une journée que les agents ne soient pas exposés à plus de cinq fois la valeur de 1 ppm pendant 15 minutes sur une durée totale d'une heure trente en exposition dans l'air. Or cette valeur d'exposition ne peut être prise en considération puisque l'isolateur est un système clos et étanche.

Par ailleurs, ce procédé par voie chimique est fonction de la concentration d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vaporisé présent dans l'ambiance de la chambre, puis condensé à la surface de la charge. L'humidité relative en début de cycle, la température, l'efficacité du brassage et l'homogénéité de distribution du fluide décontaminant sont des paramètres qui influencent un cycle de bio-décontamination répétable et valide. La bio-décontamination peut se découper en plusieurs phases à savoir un test d'étanchéité, un conditionnement, une injection, une stabilisation et une phase d'aération qui réduit la concentration d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> jusqu'à un niveau compatible avec les activités se déroulant dans l'isolateur. Cette concentration résiduelle en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> affecte potentiellement les molécules actives des produits pharmaceutiques. Par conséquent, les autorités, comme pour les VLEP recommandent des limites d'exposition pondérées dans le temps entre 0.5 et 1.0 ppm.

Pour rappel, les User Requirement Spécifications (URS) concernant les isolateurs pour tests de stérilité nécessitant une bio-décontamination au H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> n'intégraient auparavant aucune demande particulière sur le temps de rinçage, pas même la mesure du taux résiduel d'agent stérilisant. Etait généralement stipulé dans ces URS : "Un rinçage approprié" sans mention de valeur de concentration H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en ppm. L'important était de vérifier plus la compatibilité de l'agent stérilisant avec les matériaux et de montrer une réduction de spores à 6Log dans un temps imparti que de vérifier le taux résiduel. Des taux résiduels de 5, 3 puis 1 ppm ont ensuite été demandés avec un temps de rinçage rapide sans se soucier de la désorption des emballages en polymère ou tyvek. Néanmoins, pour atteindre ces valeurs basses de concentrations résiduelles, les temps de rinçage et d'attente peuvent être importants engendrant des coûts d'immobilisation.

## 2. Objet de l'étude

En s'appuyant sur le paragraphe 2.6.1. de la Pharmacopée Européenne (2020), l'objet de cette étude préliminaire était d'évaluer si un test de stérilité n'engendrait pas de faux négatifs lorsqu'il était réalisé dans un isolateur avec un taux résiduel d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> supérieur à 1 ppm, suite à sa bio-décontamination.

→

### 3. Matériels et Méthodes

#### 3.1 Matériel utilisé

##### a. Isolateur utilisé

Pour ce faire trois tests de stérilité à une concentration d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> résiduel de 5 ppm ont été réalisés dans un l'isolateur 3 Gants intégrant un sas de bio-décontamination. Un test de référence à une concentration d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> résiduel de 0 ppm a également été effectué, la concentration résiduelle étant mesurée par une sonde de type (Dräger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> LC sensor).

##### b. Produits à tester

Ces tests de stérilité sont réalisés sur des lingettes stériles (Référence 3035500 de Ecolab Klerwipe™).

##### c. Préparation et stérilisation des milieux de culture utilisés

La stérilité de chaque lot de milieu de culture fabriqué a été assurée conformément à la norme NF EN ISO 17665-1: 2006, "stérilisation des produits de santé".

La fertilité de chaque lot de milieu de culture a été vérifiée avant utilisation en accord avec le paragraphe "fertilité des milieux" de l'essai, chap. 2.6.12 de la Pharmacopée Européenne 10<sup>ème</sup> Edition (2020), les milieux de culture utilisés étant de la gélose Trypcase-soja, de la gélose de Sabouraud avec chloramphenicol, du bouillon à l'hydrolysat de caséine et soja, du bouillon de Thioglycolate avec résazurine.

##### d. Microorganismes testés et conditions de culture

Le Tableau 1 présente les microorganismes testés et leurs conditions de culture. Ces microorganismes ont été utilisés sous forme d'inocula calibré, titré entre 10 et 100 UFC.0.1ml-1, mis au point par la société ICARE. (voir Tableau1)

#### 3.2 Méthodes

##### a. Préparation

Pour chaque test de stérilité ont été placé sous isolateur avant décontamination :

- 8 bocal contenant 500 ml de bouillon à l'hydrolysat de caséine et de soja
- 8 bocal contenant 500 ml de bouillon thioglycolate avec résazurine
- 1 paquet de 10 lingettes stériles
- 8 pinces stériles
- 1 micropipette 20-200 µl emballée en sachet stérile
- 1 boîte d'embouts de micropipette 200 µl emballée en sachet stérile

Une fois ce matériel déposé, 3 indicateurs biologiques de *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 7953 à 106 spores/indicateur biologique ont été placés dans l'isolateur. En effet, la Ph. Européenne 10<sup>ème</sup> édition et l'USP 31 recommandent l'utilisation de *Geobacillus stearothermophilus* pour la validation de la méthode de stérilisation, car c'est la souche la plus résistante à l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Elle est plus résistante que les spores de *Bacillus subtilis*, les *Bacillus* étant des bactéries gram+ aérobies qui produisent des endospores connues pour leur grande résistance à la chaleur, aux produits chimiques, à la sécheresse. Leur viabilité dans des milieux pauvres en nutriments est également bien connue. Un cycle de bio-décontamination à l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de l'enceinte de l'isolateur a alors été démarré.

##### b. Bio-décontamination de l'isolateur

Le système de bio-décontamination utilisé pour cette étude était un générateur d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de type STELEC® transformant sous forme de vapeur par effet thermique l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L'agent de décontamination H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 35% (RAIDOX) a été vaporisé via un gaz vecteur dans le volume à bio-décontaminer selon des paramètres prédéfinis intégrant le temps, la pression, le taux d'humidité, la température, le volume, le taux et la vitesse d'injection, ceci permettant d'atteindre une destruction de 6 Log sporicide. La durée de la phase de bio-décontamination pour cet essai était de 60 min.

Un enregistrement en continu des paramètres suivant via IHM (Siemens, France) a été effectué : taux d'humidité, quantité d'agent

stérilisant, température d'évaporation, température de diffusion, temps de diffusion, de contact et d'aération, pression de diffusion, débit d'air de diffusion, concentration haute et basse de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Une ventilation de l'isolateur d'une durée de 10 minutes a été réalisée via un système catalytique jusqu'à atteindre la concentration cible d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> résiduel à tester, à savoir 5%. A la suite de ces opérations, a été réalisé un test de stérilité.

##### c. Réalisation du test de stérilité

Dès l'atteinte de la concentration d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> résiduel cible dans l'isolateur (5ppm), des tests de stérilité par ensemencement direct ont été réalisées suivant la méthodologie du paragraphe 2.6.1. de la Pharmacopée Européenne (2020) : pour chaque microorganisme testé, un bocal de milieu de culture adapté au microorganisme testé a été ouvert durant 6 secondes afin de placer une lingette stérile (= Essais), un autre bocal a été ouvert puis refermer sans placer de lingette stérile (=Témoins validation). Il est à signaler que ce temps de contact avec l'air est identique avec ce que l'on peut enregistrer lors des tests de stérilité par ensemencement direct réalisé dans les laboratoires.

Pour chaque type de milieu de culture utilisé, des témoins négatifs ont été réalisés de la même manière que les Essais et Témoins validations (= Témoins négatifs essais et Témoins négatifs validation respectivement). Tous les bocal de milieu de culture ont ensuite été refermés en attendant la ventilation complète de l'isolateur.

Lors du retour à une concentration d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> résiduel dans l'isolateur de 0 ppm (environ 15 minutes), des inocula calibrés des souches microbiennes à tester ont été placées dans le sas de transfert de l'isolateur, emballés dans un sac plastique stérile. Un cycle de décontamination du sas de transfert à l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a ensuite été effectué avant de faire passer les inocula calibrés dans la chambre de l'isolateur. Ce cycle de décontamination a duré 75 minutes.

Dix à 100 microorganismes de chaque souche microbienne à tester (confère Tableau 1) ont ensuite été inoculés, chacune dans un des bocal de milieu de culture adapté contenant une lingette ("Essai") et dans un récipient de milieu de culture adapté sans lingette ("Témoin validation"). Les "Témoins négatifs essais" et "Témoins négatifs validation" n'ont pas été contaminés au moyen des inoculas calibrés.

##### d. Contrôles réalisés

En parallèle, pour chaque souche microbienne testée, un contrôle du nombre de microorganisme inoculé a été fait par dénombrement sur plaque de gélose adapté à chaque microorganisme (voir Tableau 1). Ceci a été réalisé en déposant sur le milieu de culture gélosé adapté (2 boîtes par souche) le volume utilisé en µl d'inocula calibré de chaque microorganisme.

Pour chaque cycle de décontamination réalisé, des indicateurs biologiques de *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 7953 ont été disposés dans l'isolateur afin de contrôler l'efficacité du procédé de désinfection, ainsi qu'un indicateur biologique non exposé (témoin positif). Ces indicateurs biologiques ont été mis en culture dans des tubes de milieu liquide à l'hydrolysat de caséine et de soja (SpordeX culture media, STERIS).

##### e. Incubation

Après réalisation des tests de stérilité par inoculation directe, les bocal de milieux liquides ainsi que les milieux de culture gélosés ont été incubés dans des étuves à températures maîtrisées, en accord avec les conditions de culture exposées dans le Tableau 1. Pour la souche bactérienne *Clostridium sporogenes* ATCC 11437, les milieux de culture gélosés ont été placé dans des sachets plastique fermés hermétiquement, contenant des générateurs d'anaérobiose (Kit GENbag anaer, Biomérieux) ainsi que des indicateurs d'anaérobiose (ThermoScientific).

Pour chaque cycle de décontamination réalisé, les indicateurs biologiques de *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 7953 disposés dans l'isolateur afin de contrôler l'efficacité du procédé de désinfection, ainsi qu'un indicateur biologique non exposé (témoin positif), ont été mis en culture dans des tubes de milieu liquide à l'hydrolysat de caséine et de soja (SpordeX culture media, STERIS) et incubés à 58°C ± 2°C pendant 7 jours.

→

Tableau 2 : Croissance microbienne : condition à 0 ppm

Condition	Nombre de microorganismes inoculés (UFC) dans les bocaux (cfre Méthodes. § 4)	Résultats après 5 jours d'incubation		Critère d'acceptation	Statut C : Conforme NC : Non conforme
		Essai	Témoin validation		
<i>Staphylococcus aureus</i> CIP 4.83 (ATCC 6538)	60	• Croissance microbienne	Croissance microbienne	Entre 10 et 100 UFC inoculées  Croissance microbienne	C
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIP 82.118 (ATCC 9027)	64	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Clostridium sporogenes</i> CIP 100.651 (ATCC 11437)	37	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Bacillus subtilis</i> CIP 52.62 (ATCC 6633)	43	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Candida albicans</i> IP 48.72 (ATCC 10231)	66	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Aspergillus brasiliensis</i> IP 1431.83 (ATCC 16404)	39	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
Témoin négatif bouillon à l'hydrolysate de caséine et de soja		• Absence de croissance microbienne	Absence de croissance microbienne	Absence de croissance microbienne	C
Témoin négatif bouillon thioglycolate avec résazurine		• Absence de croissance microbienne	Absence de croissance microbienne		C

Tableau 3 : Croissance microbienne : condition à 5 ppm : essai n°1

Condition	Nombre de microorganismes inoculés (UFC)	Résultats après 5 jours d'incubation		Critère d'acceptation	Statut C : Conforme NC : Non conforme
		Essai	Témoin validation		
<i>Staphylococcus aureus</i> CIP 4.83 (ATCC 6538)	36	• Croissance microbienne	Croissance microbienne	Entre 10 et 100 UFC inoculées  Croissance microbienne	C
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIP 82.118 (ATCC 9027)	53	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Clostridium sporogenes</i> CIP 100.651 (ATCC 11437)	57	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Bacillus subtilis</i> CIP 52.62 (ATCC 6633)	62	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Candida albicans</i> IP 48.72 (ATCC 10231)	60	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Aspergillus brasiliensis</i> IP 1431.83 (ATCC 16404)	35	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
Témoin négatif bouillon à l'hydrolysate de caséine et de soja		• Absence de croissance microbienne	Absence de croissance microbienne	Absence de croissance microbienne	C
Témoin négatif bouillon thioglycolate avec résazurine		• Absence de croissance microbienne	Absence de croissance microbienne		C

Tableau 4 : Croissance microbienne : condition à 5 ppm : essai n°2

Condition	Nombre de microorganismes inoculés (UFC)	Résultats après 5 jours d'incubation		Critère d'acceptation	Statut C : Conforme NC : Non conforme
		Essai	Témoin validation		
<i>Staphylococcus aureus</i> CIP 4.83 (ATCC 6538)	63	• Croissance microbienne	Croissance microbienne	Entre 10 et 100 UFC inoculées  Croissance microbienne	C
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIP 82.118 (ATCC 9027)	61	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Clostridium sporogenes</i> CIP 100.651 (ATCC 11437)	35	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Bacillus subtilis</i> CIP 52.62 (ATCC 6633)	41	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Candida albicans</i> IP 48.72 (ATCC 10231)	79	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Aspergillus brasiliensis</i> IP 1431.83 (ATCC 16404)	36	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
Témoin négatif bouillon à l'hydrolysate de caséine et de soja		• Absence de croissance microbienne	Absence de croissance microbienne	Absence de croissance microbienne	C
Témoin négatif bouillon thioglycolate avec résazurine		• Absence de croissance microbienne	Absence de croissance microbienne		C

Tableau 5 : Croissance microbienne : condition à 5 ppm : essai n°3

Condition	Nombre de microorganismes inoculés (UFC)	Résultats après 5 jours d'incubation		Critère d'acceptation	Statut C : Conforme NC : Non conforme
		Essai	Témoin validation		
<i>Staphylococcus aureus</i> CIP 4.83 (ATCC 6538)	43	• Croissance microbienne	Croissance microbienne	Entre 10 et 100 UFC inoculées  Croissance microbienne	C
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIP 82.118 (ATCC 9027)	60	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Clostridium sporogenes</i> CIP 100.651 (ATCC 11437)	68	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Bacillus subtilis</i> CIP 52.62 (ATCC 6633)	36	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Candida albicans</i> IP 48.72 (ATCC 10231)	66	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
<i>Aspergillus brasiliensis</i> IP 1431.83 (ATCC 16404)	31	• Croissance microbienne	Croissance microbienne		C
Témoin négatif bouillon à l'hydrolysate de caséine et de soja		• Absence de croissance microbienne	Absence de croissance microbienne	Absence de croissance microbienne	C
Témoin négatif bouillon thioglycolate avec résazurine		• Absence de croissance microbienne	Absence de croissance microbienne		C

Après incubation, les quantités de germes inoculées à l'aide des inocula calibrés ont été déterminé par comptage sur les milieux de culture gélosés. Les bocal de milieux de culture liquides et les cultures des indicateurs biologiques de *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 7953 ont été examinées pour déceler les signes macroscopiques d'une prolifération microbienne (croissance microbienne en cas de présence de trouble).

## 4. Résultats

### 4.1. Test de référence. Validation d'une méthode de test de stérilité dans un isolateur décontaminé à l'H2O2.

#### Valeur résiduelle après décontamination : 0 ppm.

Quelle que soit la souche bactérienne étudiée, et après 5 jours d'incubation, (Tableau 2), chacune d'entre elle a donné lieu à une croissance microbienne. Ainsi un cycle de stérilisation dans un isolateur décontaminé avec une concentration résiduelle en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de 0 ppm ne génère pas de faux négatifs.

### 4.2. Validation d'une méthode de test de stérilité dans un isolateur décontaminé à l'H2O2.

#### Valeur résiduelle après décontamination : 5 ppm.

Trois réplicats ont été réalisés. Les résultats sont reportés dans les Tableaux, 3, 4 et 5. Comme dans le cas précédent, pour chaque répétition de l'expérimentation avec une concentration résiduelle de 5 ppm d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans l'isolateur, toutes les souches bactériennes étudiées présentaient une croissance microbiologique suggérant qu'aucun faux négatif n'était généré dans ces conditions.

### 4.3. Bio-décontamination

La Figure 1 représente un cycle de bio-décontamination. La remontée de la concentration au début du rinçage est due à une désorption de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Il est à noter que, pour chaque cycle de décontamination réalisé, les indicateurs biologiques ne présentaient pas de croissance, ce qui reflète une efficacité de la bio-décontamination.

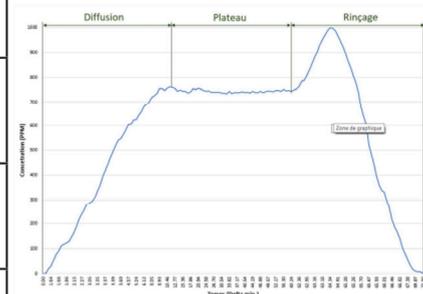


Figure 1 : Exemple Courbes de concentration H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

## 5. Discussion et conclusion

Dans de nombreuses applications pharmaceutiques, la maîtrise des risques de contamination est un enjeu capital. Ces activités nécessitent des lieux classés en zone propre selon la norme ISO 14644. L'industrie pharmaceutique exploite donc des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) exigeant une maîtrise des risques de contamination microbienne ainsi que des procédés de bio-décontamination. Parmi ces ZAC on retrouve les isolateurs. Les processus de décontamination reposent sur de hautes concentrations de peroxyde d'hydrogène (jusqu'à 35%) en milieu clos. Par ailleurs, comme tout cycle de décontamination doit être validé, le choix des indicateurs biologiques est stratégique afin d'obtenir des données dites "worst case". La souche bactérienne la plus communément utilisée avec H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est la souche *Geobacillus stearothermophilus* ATCC 12980, souche que nous avons utilisé lors du processus de bio-décontamination.

Notre étude montre que dans les conditions de l'expérimentation, des tests de stérilité effectués dans un isolateur ayant une valeur résiduelle d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de 5 ppm ne semblent pas impacter des tests de stérilité et

donc engendrer de faux négatifs. Ce résultat est très intéressant dans la mesure où les temps de rinçage pour revenir à des concentrations en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> < à 1 ppm (relargage, désorption des emballages...) peuvent engendrer des arrêts de production augmentant ainsi les coûts. Nous avons choisi délibérément d'utiliser des tests de stérilité par ensemencement direct, test qui sont préconisés pour les dispositifs médicaux solides.

Néanmoins, il serait opportun de réaliser cette même étude en s'appuyant sur une méthode par filtration, méthode la plus courante en pharma. De la même manière, d'autres expérimentations sont nécessaires pour évaluer la valeur limite des concentrations résiduelles en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

### Remerciement

L'ensemble de ces tests ont été réalisés en collaboration avec la société ICARE, située à Saint Beauzire (63), et possédant une grande expertise dans la maîtrise de la sécurité des produits de santé.

### Références

- Doriath C. Cycle H2O2 : acceptation paramétrique pour remplissage aseptique. La Vague. 2009, 28 : 7-10.
- Guide de l'Ultra-Propreté 2008-2009, 6ème édition, BCMI, Neuilly-sur-Seine, 2008.
- INRS. Peroxyde d'hydrogène et solutions aqueuses. Fiche toxicologique, n° 123. 2022.
- Kleinmann S, Scheu M. Advanced vaporized H2O2 decontamination technology for pharmaceutical isolators: Reduction of H2O2 decontamination cycle time using direct injection nozzles. La Vague. 2017, 52: 31-38.
- Meyer D. Barrières : le confinement souple appliqué aux systèmes de protection rapprochée. Salles Propres. 1979. n°55 : 23-26.
- Mounier C. Maîtrise des paramètres et des aléas d'une biodécontamination à l'H2O2. Salles Propres, 2010, 69 : 1-5.
- Pharmacopée Européenne 10ème Edition. Chap. 2.6.1. Editeur : Conseil de l'Europe; 2020
- Ranjit N. Mesure des résidus en peroxyde d'hydrogène après stérilisation basse température : existe-t-il un risque. Sciences Pharmaceutiques, 2020.



## BIO-DÉCONTAMINATION PAR VAPEUR DE PEROXYDE D'HYDROGÈNE

Systèmes mobiles  
et fixes de  
bio-décontamination

Solutions intégrées pour  
les sas de transfert et les  
équipements de process

Service sur-mesure de  
bio-décontamination

Isolateur avec  
système intégré de  
bio-décontamination

Réduction sporicide  
de 6-log sur toutes les  
surfaces exposées

EN SAVOIR PLUS SUR  
**BIOQUELL.COM**

UTILISEZ LES SYSTÈMES BIOQUELL  
EN TOUTE SÉCURITÉ. PRENEZ  
CONNAISSANCE DES INFORMATIONS  
D'USAGE AVANT TOUTE UTILISATION.

**ECOLAB**<sup>®</sup>

# Médicaments de thérapie innovante à base de bactéries.

## Éliminer l'oxygène des isolateurs pharmaceutiques permet d'accéder à de nouveaux champs thérapeutiques.

Par Olivier ROUSSEL - GLOVEBOXES GROUP

olivier.rousseau@gloveboxes.com

Intéressons-nous aujourd'hui à la composition de l'atmosphère régnant à l'intérieur des isolateurs pharmaceutiques. Celle-ci dépend de l'usage qui en est fait, des processus internes et pour beaucoup du potentiel de réactivité des principes actifs ou micro-organismes qui doivent être manipulés dans l'enceinte. Pendant des années les isolateurs ont principalement fonctionné sous air en pression positive ou pression négative suivant l'utilisation prioritaire qui en était faite.



Le contrôle de l'atmosphère en humidité et en oxygène des enceintes de confinement est en fait déjà parfaitement maîtrisé depuis des décennies dans des secteurs de la Recherche et de l'Industrie. Des laboratoires de biologie font des études très poussées sur des metalloprotéines en boîtes à gants sous conditions anaérobies : cristallisation, purification et caractérisation notamment. La chimie et la physique ont recours à des boîtes à gants/isolateurs sous atmosphère pure < 1 ppm O<sub>2</sub> dans la synthèse de produits ultra-sensibles à l'air et le développement de nouveaux matériaux fonctionnels. A titre d'exemple, les boîtes à gants sous atmosphère contrôlée en oxygène et/ou en humidité permettent quotidiennement des avancées extraordinaires dans des secteurs de pointe, tels que la conversion et le stockage d'énergie (batteries, cellules photovoltaïques, OLED...) et sécurisent des procédés industriels robotisés en fabrication additive et dans le secteur nucléaire. On peut donc affirmer aujourd'hui que la technique d'élimination de l'oxygène est éprouvée et fiable.

Le secteur pharmaceutique prend une nouvelle orientation dans le contrôle de l'oxygène depuis quelque temps. Savoir maîtriser son atmosphère, notamment en oxygène, présente des avantages indéniables, et intéresse de plus en plus d'industriels du secteur pharmaceutique dans la conception de leurs lignes d'isolateurs. Un choix motivé avant tout par le fait que de nouveaux champs thérapeutiques voient le jour.

Commençons par un bref rappel sur le contrôle de l'humidité et le contrôle de l'oxygène. Les techniques permettant de contrôler l'atmosphère d'un environnement en humidité et en oxygène sont totalement différentes. Les valeurs requises divergent également car les objectifs ne sont pas les mêmes. En plus de leur fonction initiale qu'est la protection, certains isolateurs pharmaceutiques, se voient dotés régulièrement d'un contrôle en humidité : une atmosphère régulée à quelques pourcents d'humidité relative permet d'éviter une dégradation des composés mis en œuvre. Un système de purge bien conçu permet une dilution efficace et précise de l'atmosphère interne avec de l'azote propre et pur pour travailler de manière

→

stable à des teneurs < 2% HR.

Pour l'oxygène, la maîtrise est plus complexe car elle nécessite un traitement gazeux sans interruption, sans quoi le niveau d'oxygène remonte irrémédiablement ; un phénomène dû en grande partie à une perméation importante de l'oxygène à travers les matériaux, gants et manchettes en particulier. Il existe en fait deux méthodes classiques destinées à faire baisser ou à éliminer drastiquement le niveau résiduel en oxygène d'une enceinte : la première consiste à purger l'isolateur avec un gaz neutre (circuit ouvert ou semi-ouvert), la seconde recourt à un épurateur de traitement du gaz (circuit fermé). Avant toute chose, l'industriel ou le laboratoire pharmaceutique doit connaître le "seuil bas en oxygène" à atteindre dès la rédaction du cahier des charges pour le nouvel équipement. Ce niveau bas en oxygène, suivant les besoins, se classe en deux grandes catégories d'exigence : seuil en % et seuil en ppm.

## 1. Pour un niveau d'exigence en % O<sub>2</sub>

Il existe une technique ancienne et simple dite en balayage : elle permet, grâce à une purge continue avec un gaz neutre pur (azote ou argon) de reproduire une atmosphère pauvre en oxygène qui conviendra par exemple au développement de bactéries microaérophiles. Par l'inertage, on peut ainsi aisément faire baisser le niveau d'oxygène de l'air de 20,95 % à une valeur comprise dans une zone de 2 à 10% O<sub>2</sub>. La méthode a de prime abord un avantage : son faible coût. Néanmoins, celui-ci peut vite se révéler illusoire. En effet, si la purge en gaz paraît simple et économique, elle s'avère à l'utilisation assez rapidement dispendieuse en gaz. Amélioration de la pureté en oxygène résiduel de l'isolateur rime forcément avec taux de renouvellement horaire accru et donc une augmentation du débit de gaz entrant. Par ailleurs, un seuil souhaité en pourcentage laisse souvent peu de place à des interrogations sur le niveau d'étanchéité requis. Un constat qui ne revêt pas une importance capitale pour les isolateurs fonctionnant sous air, sans contrôle d'oxygène ou d'humidité. Ces derniers assument au demeurant parfaitement leur rôle en travaillant à une pression positive plus faible que celle préconisée dans les enceintes à atmosphère contrôlée. En revanche, pour les enceintes travaillant sous atmosphère modifiée où le contrôle de l'oxygène résiduel est important, les préconisations vont dans le sens d'une pression de travail légèrement supérieure et d'un renforcement de la classe d'étanchéité au niveau 1 ou 2 suivant la norme ISO 10648-2. Faute de quoi, pour ce type d'enceintes, le risque est de rendre le contrôle en oxygène aléatoire, sans évolution possible vers une amélioration future de la qualité de l'atmosphère.

Pour un projet d'isolateur à faible teneur en oxygène, le cahier des charges se définit certes par rapport à des critères de pureté, mais il ne doit pas pour autant s'attacher à exiger de la sur-qualité si ce n'est pas fondamental. Ainsi, pour des cas de R&D qui nécessitent une utilisation modérée de l'installation, un contrôle en pourcentage O<sub>2</sub> peut convenir et donner de bons résultats. Pour un usage un peu plus soutenu, tout en restant dans une gamme pourcentage, les isolateurs sous "balayage intelligent" représentent une alternative intéressante, un peu plus économique en gaz en comparaison du circuit ouvert. En effet, il suffit de paramétrer sa valeur de consigne en % O<sub>2</sub> sur l'interface (écran tactile) et un circuit de gaz neutre va purger l'isolateur de son air tant que la concentration résiduelle en oxygène est trop élevée. Quand l'atmosphère atteint la qualité souhaitée, l'alimentation en gaz est coupée automatiquement et l'isolateur fonctionne alors en boucle fermée sur des filtres HEPA. Le système va maintenir l'enceinte à cette consigne et réinjecter ponctuellement du gaz dans le circuit en cas d'augmentation de la proportion en oxygène.

## 2. Pour un niveau d'exigence en ppm (parties par million) O<sub>2</sub>

Le ppm est la fraction valant 10<sup>-6</sup> ; pour se rendre mieux compte de ce qu'est le niveau d'exigence en ppm d'oxygène, il suffit de faire la conversion : 1 ppm O<sub>2</sub> = 0,0001% O<sub>2</sub>. Pour un contrôle de l'atmosphère d'un isolateur à des valeurs en ppm, la méthode de purge en gaz est à

écarter d'emblée et seule la méthode de recirculation en circuit fermé est envisageable.

L'industriel du secteur pharmaceutique devra considérer deux aspects pour répondre aux impératifs d'une excellente pureté du gaz. D'une part, comme déjà évoqué, l'herméticité de l'isolateur avec une validation en classe 1 de l'étanchéité suivant la norme ISO 10648-2. D'autre part, la connexion de l'isolateur avec un système d'élimination de l'oxygène performant, dont les caractéristiques et les fonctionnalités devront être détaillées et clairement fixées pour coïncider avec les requis du process interne. Ces unités font partie des rares systèmes en place sur le marché actuellement permettant non seulement d'éliminer l'oxygène du gaz de travail de manière fiable et durable, mais aussi de créer des conditions atmosphériques reproductibles.

Une unité de purification de gaz neutre permet la recirculation en boucle fermée du gaz de l'atmosphère de l'isolateur sur un épurateur à catalyseur régénérable qui élimine l'oxygène. Ce système, totalement intégré dans une unité autonome indépendante nommée "unité de purification de gaz" ou "purificateur de gaz" se connecte sur l'isolateur et nécessite des systèmes de transfert adaptés de manière à préserver l'enceinte de toute pollution atmosphérique. Une unité de purification de gaz neutre élimine en continu les traces d'oxygène et, en fonction du process interne, du nombre de gants, de la pression de travail (pression positive ou négative), du volume de l'enceinte et des conditions de travail, elle permet l'obtention d'une atmosphère stable en oxygène à un niveau résiduel < 5 ppm O<sub>2</sub> (couramment dans une gamme 1-10 ppm O<sub>2</sub>). Si besoin, il est tout à fait possible de compléter l'élimination de O<sub>2</sub> par l'élimination de H<sub>2</sub>O à des niveaux similaires.

## 3. Utilité pour les laboratoires de cette nouvelle forme d'espace de production



L'écran tactile (IHM) sur un isolateur fonctionnant sous gaz neutre permet un contrôle continu des paramètres critiques, oxygène en particulier.

De nouvelles études sont menées par des laboratoires sur une grande variété de cellules souches, y compris des souches anaérobies extrêmement sensibles à l'oxygène (EOS), des agents biologiques et des micro-organismes pathogènes, des OGM et souches virulentes... Les isolateurs à atmosphère contrôlée gardent leur fonction première "d'isolement" et assurent déjà une protection efficace pour l'environnement et les opérateurs des risques de contact avec les micro-organismes.

Les isolateurs purifiés en oxygène permettent de reproduire des environnements comparables aux différents microbiotes humains et favorisent le développement de micro-organismes et bactéries spécifiques à chacun d'entre eux. Ces équipements constituent des banques de cellules. Ce sont des volumes de travail expérimentaux sécurisés et fiabilisés. Ces environnements anaérobies permettent également d'évaluer la sécurité des souches, de fabriquer des substances médicamenteuses et des produits médicamenteux destinés à être utilisés dans des études précliniques et des essais cliniques. Une validation donnera finalement le feu vert pour un approvisionnement commercial futur au sein d'une production GMP.

→

Les isolateurs purifiés sont également nécessaires au développement analytique. Ils permettent l'optimisation des tests de caractérisation et libérateurs de produits bio thérapeutiques vivants.

#### 4. Pourquoi l'oxygène est-il toxique ?

L'oxygène est toxique pour les bactéries anaérobies obligatoires extrêmement sensibles à l'oxygène (EOS) car elles ne possèdent pas de mécanismes de défense pour protéger les enzymes des oxydants. Les bactéries anaérobies ne peuvent se multiplier que sur des sites à faible potentiel d'oxydoréduction. L'oxygène peut aussi réagir avec d'autres éléments chimiques et former des molécules particulières destructrices, les peroxydes. Ces peroxydes sont notamment : l'ion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Ce sont des oxydants puissants qui détruisent les molécules organiques (ADN, protéines) et qu'il faut éliminer par certaines enzymes. Les êtres vivants qui ne possèdent pas ces enzymes meurent en présence d'oxygène et sont donc anaérobies stricts.

#### 5. Quelles sont les exigences liées au procédé de retrait de l'oxygène ?

##### La vitesse relative du process

Le temps mis pour réduire l'atmosphère de l'isolateur à des teneurs extrêmement faibles en oxygène, de l'ordre de quelques ppm, peut varier sensiblement d'un isolateur à l'autre. En fonction de la taille de l'enceinte et d'autres facteurs critiques déjà cités précédemment, il faudra de quelques heures à quelques jours de fonctionnement de l'unité de purification pour atteindre les valeurs fixées.

##### Les requis préalables du process

Avant toute mise en fonctionnement d'un épurateur d'oxygène, l'isolateur doit être préalablement conditionné. Cela signifie qu'il est nécessaire de procéder pendant plusieurs heures à une purge complète de l'isolateur avec un gaz neutre. Les catalyseurs cuivre utilisés dans le processus d'élimination de l'oxygène sont des espèces chimiques destinées à purifier les gaz neutres, pas l'air ambiant.

##### La vigilance pour le maintien de la pureté

Une fois l'atmosphère stabilisée à quelques ppm, toute opération, toute manœuvre ou manipulation devra être envisagée eu égard aux contraintes liées à l'oxygène. Tous les systèmes de transfert (sas, ports, BIBOs) doivent être conçus spécialement pour éviter tout risque de pollution à l'air lors de leur fonctionnement et équipés d'interverrouillages de sécurité. L'ouverture de panneaux relevables, courants sur les isolateurs pharmaceutiques, doit être soumise à une procédure stricte préalable. Après ouverture d'un panneau, et remise à l'atmosphère, le reconditionnement de l'espace de travail avec un retour à des valeurs faibles en oxygène va demander un temps d'immobilisation de l'installation.

##### La technicité pour l'obtention d'une ambiance < 5 ppm O<sub>2</sub>

Obtenir une atmosphère ultra pure de cet ordre est un procédé que peu de fournisseurs maîtrisent réellement dans le monde pharmaceutique. Contrôler l'atmosphère d'un isolateur en oxygène demande d'une part l'utilisation d'une unité de purification parfaite, c'est-à-dire ayant des capacités d'épuration bien calculées et un débit de recirculation idéalement dimensionné permettant un taux de renouvellement performant. D'autre part, il est impératif que l'isolateur soit, comme déjà énoncé, validé de classe 1 en étanchéité suivant la norme ISO 10648-2. Cela sous-entend que l'étanchéité de tous les composants et du circuit process doivent aussi être testés unitairement.

##### La régénération du système de purification

On peut comparer les systèmes de purification actuels à des éponges. Elles ont une capacité d'adsorption limitée. Une fois saturé, l'épurateur doit être régénéré, au risque sinon de voir les teneurs en oxygène remonter rapidement jusqu'à remettre en cause la validation des opérations ou des expérimentations en cours. La régénération d'un

épurateur, bien que gérée de manière totalement autonome par un automate et une IHM ergonomique, est une opération délicate qui suppose l'immobilisation de l'isolateur pendant des heures et fait appel à un cycle mêlant chauffage et gaz à faible teneur en  $H_2$ . Cette opération de maintenance, parfaitement programmée par le fournisseur, ne doit être envisagée que de manière occasionnelle, ce qui rendra l'attrait d'un système de purification d'autant plus grand. En effet, celui-ci doit se justifier par une importante économie de gaz et agir sur la durée de manière à procurer une stabilité de la pureté interne. La régénération des systèmes d'épuration est un processus éprouvé de longue date et fiable. Son circuit est indépendant de l'isolateur et ne génère pas de transformation particulière, moléculaire ou chimique de l'atmosphère ou des micro-organismes internes. La régénération est intégrale et peut être réalisée autant de fois que nécessaire pour un coût modique et maîtrisé pendant des années.



*Les isolateurs sous atmosphère contrôlée nécessitent des systèmes de transfert adaptés.*

En marge de ces systèmes de purification de gaz neutre extrêmement performants, mais dont les conditions opératoires et de maintenance peuvent paraître contraignantes, certains industriels cherchent à mettre au point de nouveaux procédés alternatifs. Parmi ces nouveaux procédés, encore souvent au stade expérimental, on peut citer à titre d'exemple ceux sur lesquels Gloveboxes Group se penche :

- le développement de nouveaux matériaux issus de la conception ou des structures actuelles de nanomatériaux permettant de piéger l'oxygène mais aussi l'eau.
- L'étude de nouveaux procédés mettant en œuvre des matériaux aux propriétés physico-chimiques réagissant au contact de l'oxygène ou de l'humidité. Des champs magnétiques permettant d'orienter les molécules d'oxygène et d'eau vers des réceptacles techniques.

Derrière ces études se cachent un engouement scientifique et un intérêt économique certain avec une volonté affichée de simplifier et d'optimiser le processus d'élimination de l'oxygène et de l'humidité à un niveau industriel. Malgré cela, il n'en reste pas moins que les procédés de purification gazeuse actuels ont encore de beaux jours devant eux. En effet, même si les principes d'adsorption de l'humidité et de l'oxygène sont anciens et ont été mis au point il y a plus de soixante ans, leurs performances se sont nettement améliorées au fil du temps et leurs propriétés ont été sensiblement consolidées.

Cette amélioration est en partie due à différents facteurs : l'industrialisation des systèmes de purification soutenue par un marché constamment en plein essor, une conception rationalisée au moyen d'outils de simulation surpuissants, une amélioration de la qualité et une fabrication innovante grâce à des outils de production ultra performants offrant une plus grande flexibilité de réalisation. Les industriels historiques ayant développé ces systèmes bénéficient d'un retour d'expérience incroyable dans des domaines variés qui leur confère une avance technologique et laisse libre cours à l'innovation.

## Conclusion

En conséquence, les technologies actuelles offertes par les épurateurs de gaz neutre sont très performantes par bien des aspects :

- leur coût abordable avec un retour sur investissement rapide au vu des performances et des résultats,
- leur consommation énergétique et électrique modérée,
- leur maintenance espacée et bien automatisée,
- leur capacité inégalée à descendre à des niveaux très bas (ppm) pour une pureté de l'atmosphère optimale,
- leur faculté de fonctionner en continu 24/7 de manière fiable et durable,
- leur potentiel de recirculation permettant le traitement en gaz de volumes de travail et de production de plusieurs dizaines de m<sup>3</sup>,
- leur diversité en systèmes standard ou multilignes adaptés à toutes les étapes de recherche et de production industrielles,
- leur gestion automatisée paramétrable et ergonomique qui simplifie les opérations et renforce la sécurité des procédés,
- leur montage est équipé de capteurs et d'analyseurs toujours plus fiables.

La compréhension grandissante des interactions médicamenteuses et les progrès scientifiques en biologie et physiologie humaine ont motivé le développement de médicaments de thérapie innovante à l'exemple des anticancéreux nanoparticulaires et de la science du microbiome. Il est sûr que les prochaines années verront de belles découvertes dans ces métiers. A mesure que de nouveaux champs thérapeutiques verront le jour, de nouveaux procédés et des équipements adaptés seront proposés aux industriels du secteur pharmaceutique. L'innovation permettra aux patients d'accéder à des thérapies sans cesse plus performantes et des traitements médicamenteux toujours mieux ciblés.

## Glossaire

**Boîte à gants**

enceinte hermétique protectrice pour manipulations dans le secteur nucléaire, industriel et de la recherche (chimie, physique, biologie).

**Isolateur**

enceinte hermétique protectrice utilisée dans le secteur pharmaceutique.

**ppm**

parties par millions (10<sup>-6</sup>) ; l'air contient 20,95 % O<sub>2</sub>, soit 209500 ppm O<sub>2</sub>.

**Surpression**

pression positive appliquée aux enceintes par rapport à la pression atmosphérique environnante.

**Dépression**

pression négative appliquée aux enceintes par rapport à la pression atmosphérique environnante.

**Circuit ouvert**

l'air ou le gaz entrant est entièrement évacué vers une gaine d'extraction après passage dans l'enceinte.

**Circuit fermé**

le gaz entrant est continuellement totalement recyclé, traité et réinjecté dans l'enceinte.

**Unité de purification de gaz**

système autonome comprenant en partie un circulateur, un épurateur d'oxygène, un capteur d'oxygène, des vannes, des automatismes, différents circuits gazeux et une interface de contrôle (pour des explications détaillées, voir par exemple la gamme d'unités de purification CORE chez Jacomex).

# interscience

**ScanStation**  
Station d'incubation et de comptage  
de colonies en temps réel

Obtenez des  
**résultats anticipés**

DATA INTEGRITY | 21 CFR PART 11 | AUDIT TRAIL



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

# Supplier & End-User Disinfectant Qualification Comparison for Cleanrooms.

By Walid EL AZAB & Dan KLEIN- STERIS Corporation, Life Sciences

Walid\_ElAzab@steris.com

Disinfectants are a critical element in cleanroom contamination control and must be well-suited for the applications for which they are intended. Disinfectants should be tested both during development and registration to ensure proper selection and use. Subsequently, they should be tested by the end-user to ensure that the disinfectant is appropriate for the intended purpose within a specific facility.



Testing a disinfecting agent during product development can differ greatly from the testing required by the end-user to validate a finished formula. Different challenges exist for both developmental testing and effectiveness validation testing that must be understood. This idea is true for all types of disinfecting agents, including those defined as sanitizers, general disinfectants, sporicides, and sterilants <sup>(1)</sup>.

In this article, we compare the methods utilized by a disinfecting agent manufacturer and a pharmaceutical manufacturer to characterize these disinfecting agents and outline some of their respective challenges to help understand expectations and avoid pitfalls.

Although sanitizers or cleaners such as sodium hypochlorite, hydrogen peroxide, and alcohol are often just active ingredients and water, disinfectants are typically complex and complete formulations. Developing a disinfectant has many challenges. There are multiple considerations with cleaning ability, broad-spectrum efficacy, stability, safety, toxicity, aesthetics, compatibility and multiple other desirable characteristics that must be addressed before a product is released to the market. Adequate efficacy results is one of the most critical and time-consuming elements of the disinfectant development process. Disinfectants must meet strict regulatory requirements for efficacy and require data to be submitted and approved before releasing with claims.

## 1. Regulations & Testing

### Supplier development testing

Disinfecting agent manufacturers must register their disinfecting agent based upon a specific wet contact time, microbial kill, and the disinfecting agent concentration in compliance with the relevant authority's regulations <sup>(2-4)</sup>. During the development of a disinfectant, testing typically starts with active ingredient evaluations. Active ingredient selection is critical, yet options are limited by availability and acceptability in different world regions based on toxicity and environmental impact, among other factors. Disinfectant

→

active ingredients, unlike antibiotics, are in their mode of action, and there must be a balance between safety for both the end user and environment and efficacy. Studies such as a time-kill kinetic study are often utilized for early product development to rapidly screen active ingredients and very basic formulations.

The time-kill method is a basic evaluation of disinfectant activity<sup>(5, 6)</sup>. Suppliers may utilize a time kill early in the product development process to screen multiple active ingredients against problematic microorganisms. Although the time-kill method is a very useful tool for antimicrobial testing, often the test underestimates the complex applications faced by disinfectants and can be too little of a challenge. The time-kill method is simply a suspension test that utilizes a set volume of disinfectant that is directly inoculated with a challenge microorganism, with surviving colonies enumerated after established contact times. While easy to perform, unless testing bacterial or fungal spores, the disinfectant will often exhibit complete kill in this method at the shortest feasible contact times, such as 15 seconds.

More useful for supplier product development studies are methods that utilize a hard surface on which the challenge microorganism is dried before disinfectant application. These tests include established consensus methods that utilize stainless steel or glass coupons but can also include modifications of the methods required for product registration to add a quantitative endpoint<sup>(5,7)</sup>. For these tests, a step to quantitate surviving microorganisms using a chemical neutralizer, sonication, or vortexing and plating can provide additional data for regulatory methods that are qualitative in nature.

It is best to take a complete and varied approach to select test methods and challenge microorganisms during development. The ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL COLLABORATION (AOAC) INTERNATIONAL methods required in the United States utilize a qualitative endpoint with no growth as the measurable data for whether a product passes or fails. This type of method is of little value when determining the role of different formulation excipients or when comparing the efficacy of different prototypes. The European quantitative methods (EN Norms) used for registration provide more valuable data when evaluating candidate disinfectants during development. However, they may not correlate to meeting the pass/fail criteria in the United States. During disinfectant product development, modifications or alternative methods must be considered to create a formula that can meet all applicable standards for efficacy, allowing for registration and use in multiple countries and municipalities.

Ultimately, after development testing has finalized or nearly finalized a formula that looks promising as a potential marketed disinfectant, well-controlled and strictly regulated efficacy testing must be performed as necessary for markets in which the product may be sold.

In the United States, disinfectants are considered pesticides and are regulated by the Environmental Protection Agency (EPA) under the

Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA). The EPA has well-defined and long-established criteria for proving safety and effectiveness, including prescribed test methods and strict data considerations<sup>(28)</sup>.

There are many approved and standardized methods that disinfectants are required to be tested against for achieving specific product claims to be denoted on a label. For everything from carpet sanitizers to residual efficacy and biofilm claims, the total number of prescribed tests is too many to list here. Below are the main methods utilized for hard surface disinfectant and sporicidal claims. These methods also have a complementary approach based on dosage form with wipe and spray products requiring different methodology with different experimental endpoints.

Table 1: US EPA claims registration summary of testing for pharmaceutical sporicides, disinfectants and sanitizers

CLAIM	TEST REPLICATES	TEST METHOD(S)	TEST ORGANISMS	PASS/FAIL CRITERIA
<b>Bactericidal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 carriers per lot per microorganism</li> <li>• 3 lots of product</li> </ul>	AOAC Use-Dilution Method, (955.15), (964.02)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• ATCC 6538</li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• ATCC 15442</li> <li>• Additional supplemental bacteria as required by claim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. aureus</i>, ≤3/60 positive</li> <li>• <i>P. aeruginosa</i>, ≤6/60 positive</li> <li>• All others, 0/10 positive</li> </ul>
<b>Fungicidal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspension test or 10 carriers per lot</li> <li>• 2 lots of product</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AOAC Fungicidal Activity Test (955.17)</li> <li>• Modified AOAC Use-Dilution</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Trichophyton interdigitale</i></li> <li>• ATCC 9533</li> </ul>	Complete kill / No Growth
<b>Tuberculocidal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 carriers per lot</li> <li>• 2 lots of product</li> </ul>	AOAC Tuberculocidal Activity Test (965.12)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M. tuberculosis var bovis</i> (BCG)</li> </ul>	No positive carriers
<b>Virucidal</b>	1-2 carriers per lot	ASTM E-1053 Test Method for Efficacy of Virucidal Agents Intended for Inanimate Environmental Surfaces	Specific virus claimed	≥3.0 log <sub>10</sub> reduction
<b>Sporicidal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 carriers per lot per surface (x2) per microorganism</li> <li>• 3 lots of product</li> </ul>	AOAC Sporocidal Activity of Disinfectants (966.04)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 19659</li> <li>• <i>Clostridium sporogenes</i></li> <li>• ATCC 3584</li> </ul>	Complete kill on all carriers
<b>Sanitizer for Non-Food Contact Surfaces</b>	3 lots of product	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASTM E-1153 Standard Test Method for Efficacy of Sanitizers</li> <li>• Recommended for Inanimate, Hard, Nonporous</li> <li>• Non-Food Contact Surfaces</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• ATCC 6538</li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• ATCC 4352</li> <li>-or-<i>Enterobacter aerogenes</i></li> <li>• ATCC 13048</li> </ul>	≥3.0 log <sub>10</sub> reduction

Table 2. EU claims registration summary of testing for pharmaceutical disinfectants

	CLAIM	TEST METHOD(S)	TEST ORGANISMS	PASS/FAIL CRITERIA
Basic Suspension Tests	• Bacteria	EN 1040	• <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 • <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	• $\geq 5.0 \log_{10}$ reduction
	• Fungi	• EN 1275	• <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 • <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	$\geq 4.0 \log_{10}$ reduction
	• Spores	EN 14347	• <i>Bacillus subtilis</i> subsp. <i>spizizenii</i> ATCC 6633 • <i>Bacillus cereus</i> ATCC 12826	$\geq 4.0 \log_{10}$ reduction
Quantitative Suspension Tests	Bacteria	EN 1276	• <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 • <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 • <i>Escherichia coli</i> ATCC 10536 • <i>Enterococcus hirae</i> ATCC 10541	$\geq 5.0 \log_{10}$ reduction
	• Fungi	EN 1650	• <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 • <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	$\geq 4.0 \log_{10}$ reduction
	• Spores	• EN 13704	• <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	$\geq 3.0 \log_{10}$ reduction
Hard Surface Test	• Bacteria	• EN 13697	• <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442 • <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 • <i>Escherichia coli</i> ATCC 10536 • <i>Enterococcus hirae</i> ATCC 10541	$\geq 4.0 \log_{10}$ reduction
	• Fungi		• <i>Candida albicans</i> ATCC 10231 • <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	$\geq 3.0 \log_{10}$ reduction

*\*This table does not intend to outline all available claims or test conditions available for disinfectants within REACH guidelines; it only highlights some common base claims.*

Many of these methods have been in use for decades and have a long history and extensive data for multiple classes and types of disinfectants. This data is very valuable for a regulatory agency when evaluating new products and comparing performance between new and older products to ensure safe and effective use. However, many of these methods predate advancements made in microbiology method development and can be limited in their scope outside of base claim generation. For example, most of the EPA methods are qualitative in nature and provide only a pass or a fail as an experimental endpoint. Although helpful to determine whether a formula is effective or not, the qualitative methods offer little other information and are challenging to use for comparisons or relative evaluations. Further, the methods present a very high challenge to ensure effectiveness in multiple application areas, from industrial to hospital environments. They may be too great of a challenge for what might be encountered in a cleanroom or controlled environment. A starting titer, well over one million microorganisms is not representative of a cleanroom or controlled environment's bioburden levels.

In Europe, the registration process falls under the Registration, Evaluation, Authorisation, and Restriction of Chemicals (REACH) guidelines which also require demonstration that the products are safe and efficacious<sup>(8)</sup>. Like the US EPA and corresponding AOAC and ASTM methods, the European Norms also have standard methodologies established for disinfectants and require multiple phases and steps based on labeling and product usage. The EU methods include both basic suspension-based studies for initial evaluation of disinfectant activity via a step one approach and then quantitative hard surface methods for specific applications for step two, phase two in the registration process. Because these methods are newer and provide log10 reduction values versus simply a pass/fail result, they are more easily adaptable to end-user applications. Still, do not perfectly mimic the real-world conditions or challenges met in a cleanroom or controlled environment<sup>(6-8)</sup>.

For the rest of the world, the test methods and regulations can differ by region. Regulations may differ in the rest of the world and may conform in part, in whole, or not at all with US and EU guidelines. However, the desire for disinfectants that work as intended, with minimal safety concerns, and well-documented efficacy claims, remains the same. The testing requirements and methods are similar, however, and have the same limitations regarding real-world applicability whether they are more qualitative or quantitative in nature.

Additional considerations must be evaluated to provide labeling and use instructions incorporated into the required test methods. These include the use of organic soil during testing, hard water for disinfectant preparation, and the establishment of contact time and temperature.

Developing disinfectants that can meet strict regulatory requirements is a challenge found worldwide. One of the most challenging aspects is consistently and reproducibly passing the various efficacy standards that are required by the different regulatory authorities. Although the methods can have a long history of use, with demonstrable success to ensure safe and effective formulations, their use does not always translate to other applications. Often, the methods are focused on reference strains and surfaces, require extremely high microbial challenges beyond what is found in the pharmaceutical environment, and can have pass/fail endpoints that do not apply to real-world situations.

**End-user qualification testing**

The regulatory guidance entails (bio)pharmaceutical manufacturers to qualify the disinfecting agents' wet contact time on specific surfaces and microorganisms<sup>(9-11)</sup>. Norms and industry technical documents share guidance for in vitro and in situ testing<sup>(12-16)</sup>, as seen in Figure 1.

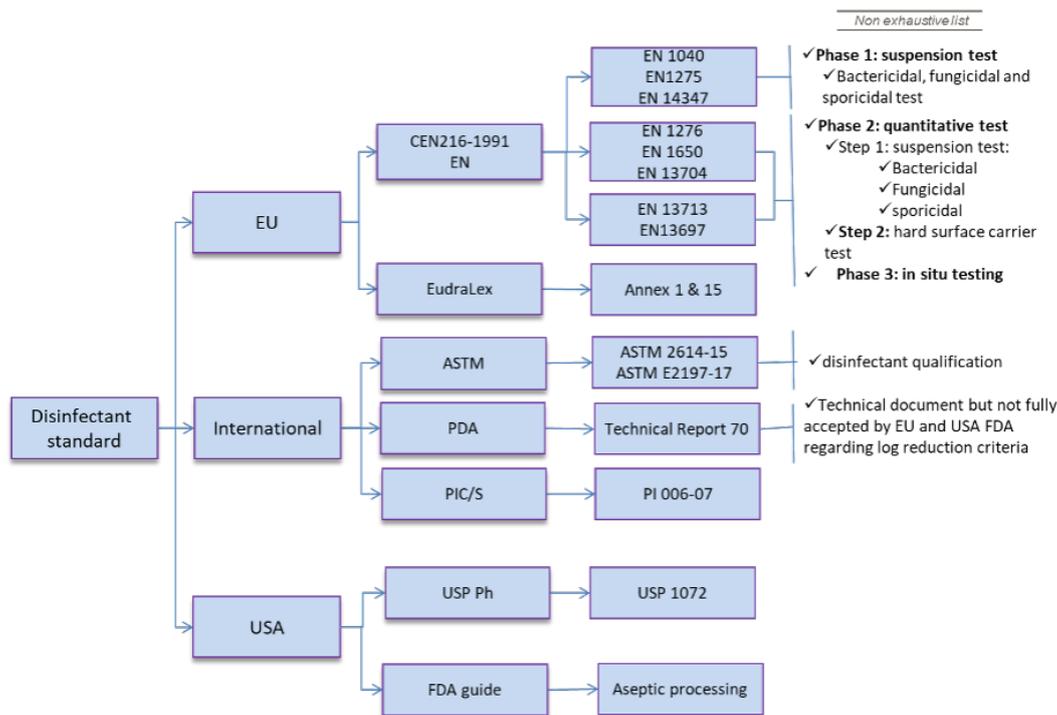


Figure 1: Disinfectant and Sporicidal Agent Qualification norms and guidelines  
*In vitro* testing: laboratory suspension and hard surface carrier (coupon) testing *In situ* testing: field studies to evaluate bioburden control and reduction in cleanrooms

## 2. End-user disinfecting agent *in vitro* qualification

The pharmaceutical manufacturer is responsible for evaluating the optimal wet contact time, use dilution, use dilution expiration, based on the supplier's data, their cleanroom surfaces, and most frequent isolate(s) from their historical Environment Monitoring (EM) data (2, 5-7, 9-15). The suspension qualification demonstrates the efficacy of the disinfecting agent to inactivate a planktonic microorganism at a determined contact time. The disinfecting agent efficacy from the suspension test may differ when a microorganism is adsorbed on a surface. Therefore, coupons that are representative of surfaces in the cleanrooms should be tested *in vitro*.

*In vitro* qualification of a disinfecting agent is based on the (2):

- wet contact time,
- log reduction acceptance criteria,
- microorganism type,
- disinfectant concentration,
- water quality,
- clean or soiled surfaces,
- surface types,
- Temperature of application.

The *in vitro* testing will confirm the efficacy of the disinfecting agent against a microorganism type adsorbed on a specific surface at a defined wet contact time. *In-situ* testing (real-world) is essential to assess the impact of the element listed below on the disinfecting agent efficacy (2):

- Temperature and humidity in the cleanroom: that may interact with the disinfecting agent kinetics of kill
- Air exchange in the cleanroom: that may impact the time of the disinfecting agent to dry
- Application technique (e.g., vaporization, spraying, mopping, wiping): that impact the removal of residue or microorganism on the surface
- Surface cleanliness: that may interact with the disinfecting agent's efficacy.

## 3. Disinfectant Efficacy Testing

Efficacy is demonstrated by testing the disinfectant efficiency in reducing the microbial bioburden in either suspension (planktonic state) or on cleanroom surfaces (sessile) to an acceptable level. The points to consider when developing a disinfectant efficacy test (DET) are:

- **Log reduction:** A disinfectant efficacy study is built on a microorganism logarithmic reduction that a disinfecting agent can achieve. A different set of logarithmic reduction is proposed for *in vitro* disinfecting agent qualification (3)

Table 3. Microorganism log reduction for quantitative non-porous surface (coupon or hard surfaces carrier) test

DOCUMENT NAME	LOG REDUCTION VEGETATIVE MICROORGANISM	LOG REDUCTION SPORE'S FORMER MICROORGANISM
EN 13697-15+A1:2019	> 4	> 3 (value also for vegetative fungi)
USP <1072>	> 3	> 2
PDA Technical Report 70	> 1	> 1

There is no compendial or harmonized regulatory requirement on the logarithmic reduction required for pharmaceutical manufacturers (15). Therefore, pharmaceutical manufacturers should define the most appropriate log reduction based on their activities and historical EM data analysis. In many cases, the USP <1072> log reduction criteria are most suitable for the pharmaceutical industry. The EN documents are subject to various industries (food, industrial, domestic, and institutional areas), including pharmaceutical operations. Therefore, it is logical to observe that pharmaceutical manufacturers use a different type or combination of standards (Figure 2).

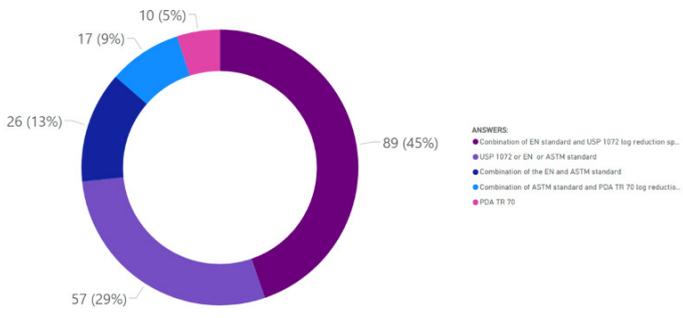


Figure 2: Answers to a STERIS survey performed in 2020. The respondents answered the question, "With which standard did you qualify your disinfectants?" (Number of respondents: 199)

- **ATCC microorganism:** A disinfecting agent should be qualified against ATCC microorganisms<sup>(4)</sup>. Such qualification may be transposable from site to site or from supplier testing if the

NORMS	VEGETATIVE MICROORGN ISM GRAM +	VEGETATIVE MICROORGAN ISM GRAM -	SPORE FORMER	FUNGI	YEAST
EN 13697: 2015+A1: 2019 <sup>(1)</sup>	ATCC 6538: • <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 10541: • <i>Enterococcus hirae</i>	ATCC 15442: • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10536: • <i>Escherichia coli</i> ATCC 15442: • <i>P. aeruginosa</i>	ATCC 16404: • <i>Aspergillus brasiliensis</i> (spores)	ATCC 16404: • <i>Aspergillus brasiliensis</i>	ATCC 10231: • <i>Candida albicans</i>
ASTM 2197 - 17 <sup>(2)</sup>	ATCC 6538: • <i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 15442: • <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 19659: • Spores of <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 7955: • Spores of <i>Clostridium sporogenes</i>	ATCC 9533: • <i>Conidia of Trichophyton mentagrophytes</i> ATCC 64958: • <i>Conidia of Aspergillus niger</i> ATCC 15755: • <i>Mycobacterium terrae</i>	ATCC 10231: • <i>Candida albicans</i>
USP <1072>	ATCC 6538: • <i>S. aureus</i>	ATCC 1122: • <i>E. coli</i>	ATCC 19659: • <i>B. subtilis</i>	ATCC 16404: • <i>A. brasiliensis</i>	ATCC 10231 or 2091: • <i>C. albicans</i> ATCC 11709: • <i>Penicillium chrysogenum</i>

(1) for specific application addition strains may be chosen if required: *Salmonella typhimurium* ATCC 13 311; *Lactobacillus brevis* DSM 6 235; *Enterobacter cloacae* DSM 6 234; *Saccharomyces cerevisiae* (for breweries) or ATCC 9 763 or DSM 1 333; *Saccharomyces cerevisiae* var. *diastaticus* (for breweries) DSM 70 487.

(2) note that ASTM E2197 list virus as organisms that could be tested depending on the applications.

- **Isolate microorganisms (in-house microorganisms):** To adequately evaluate the performance of a disinfectant in a real-world environment, it is essential to consider environmental isolates from the controlled environment in which the product is used. These isolates should be collected from environmental monitoring and test cultures selected based on the frequency of isolation, location, and general microbiological characteristics<sup>(4-15)</sup>. For a broad-spectrum evaluation of in-house microorganisms, representative microorganisms from different classes, i.e., Gram-positive, Gram-negative, fungal or bacterial spores, may need to be considered.

- **Disinfectant concentration:** The definition of the optimal concentration of use should be designated by the supplier. It is advised that the end-user comply with the recommended supplier concentration. The end-user may elect to evaluate a range of concentrations and their efficacy against a set of microorganisms.
- **Water quality:** during the qualification of the disinfectants pharmaceutical manufacturers may elect to choose the lowest water quality used for the disinfectant dilution. It is considered good practice to use purified water or water for injection for disinfectant dilution.
- **Clean or soiled situation:** the draft guidance on the BPR supports that cleanroom end-users not including a soil load "As an exception to the rule, products to be used in cleanrooms do not require additional soiling in the test. A cleanroom has a controlled level of contamination that is specified by the number of particles per cubic meter at a specified particle size. The soiling level in cleanrooms is so low that even testing under clean conditions for the EN tests is still overdosing on soiling compared to cleanrooms. For these uses the high load of test organisms can be seen as soiling. Tests without soiling will only be accepted when the label states the specific use in clean rooms which are classified according to ISO 14644-1 in class 1 to 9 or according to GMP EU classification in Grade A to D. Generally, soiling will reduce the efficacy of the disinfectant, and where soiling is present, longer contact times, higher concentrations, pre-cleaning or a combination of these elements may be necessary."<sup>(18)</sup> A visual inspection of the cleanroom surfaces should justify either a 'clean' or 'dirty' condition to test<sup>(16)</sup>.
- **Surface types and selection:** The disinfectant qualification involves in vitro coupon (small part of surfaces) testing. The material of construction and porosity of the surface will affect the efficacy of the disinfectant by influencing the wetness of the microorganism to be killed. The coupons are spiked with a known amount of microorganism aliquot, and the disinfectant is then left for a predefined wet contact time. Then, the disinfectant is neutralized, and the log reduction is calculated.

It can be challenging to choose the representative and correct surfaces to test. There is no harmonized approach between pharmaceutical manufacturers; some may select the surfaces based on:

1. The most common surfaces in the cleanrooms.
2. A grouping matrix that includes surfaces of similar porosity and material of construction.
3. An assessment (Figure 3) that takes into consideration several elements, high probability to the parameters indicates that the surface should be tested:
  - a) the surfaces prevalent in the cleanrooms. The surfaces tested should be in good condition; therefore, surfaces with poor conditions must not be integrated into the testing<sup>(15)</sup>.
  - b) increase in surface porosity and roughness can be a challenge in disinfection efficacy.
  - c) cleanroom classification where the surface sits. It is critical to ensure that disinfection of surfaces in critical classification (Class 100 and 1,000) are optimal to prevent contamination.
  - d) surfaces that are often touched by the manufacturing personnel when activities or interventions are frequent.

Parameter/ Probability number	3	2	1
Surface prevalence	High	Moderate	Low
Surface roughness and porosity	High	moderate	Low
Surface localization	Grade A and B	Grade C	Grade D and NC
Operator intervention frequency	High	Moderate	Low to none

Figure 3: Example of an assessment for surfaces selection to test during disinfecting agent in vitro qualification.

- Temperature of application:** various standards mandate at least to test the disinfecting agent at a temperature within 15° to 25°C<sup>(7-27)</sup>. The efficacy of a disinfecting agent at a defined concentration may increase with elevated temperature and vice versa<sup>(2)</sup>. Pharmaceutical manufacturers should explore testing their disinfecting agent at different temperatures when most cleanrooms are maintained at temperatures below ambient.

#### 4. Requirements and minimal information in protocol

The goal of *in vitro* efficacy testing is to demonstrate that the chosen chemistries are effective against environmental isolates on representative cleanroom surfaces, using test conditions that mimic standard operating procedures (water quality, presence of organic soil load, and use-dilution hold times— Figure 4).

**DET protocol – Points to take into considerations (check list):**

<input type="checkbox"/> Organism(s): ATCC or site isolate	<input type="checkbox"/> Test temperature
<input type="checkbox"/> Disinfecting agents to test	<input type="checkbox"/> Number of tests
<input type="checkbox"/> Dilution ratio	<input type="checkbox"/> Specifications
<input type="checkbox"/> Hold time (concentrate or use dilution)	<input type="checkbox"/> Neutralizer to use
<input type="checkbox"/> Surfaces to test	<input type="checkbox"/> Other additional information:
<input type="checkbox"/> Exposure time (wet contact time)	
<input type="checkbox"/> Water quality	
<input type="checkbox"/> Organic soil (clean or soil condition)	
<input type="checkbox"/> Aging of the test agents (active or passive aging)	

Figure 4: Checklist for points to consider before disinfecting agent in vitro testing



## ProKlenz® ONE High Performance Alkaline Process and Research Cleaner

High-performance cleaning  
and contamination control  
to address biofilm.

Discover how  
to enhance your  
cleaning process.



## 5. Conclusion

Disinfectants are a critical element in cleanroom contamination control and must be well-suited for the applications for which they are intended. Testing a disinfecting agent during product development can differ greatly from the testing required to validate a finished formula by the end user. The testing performed by the disinfecting agent manufacturer is to register the disinfecting agent and claims based upon a specific wet contact time, microbial kill, and the disinfecting agent concentration. In contrast, end users achieve disinfectant testing in vitro and in situ to demonstrate bioburden control in pharmaceutical cleanrooms. Therefore, the testing conditions may differ from the one used by the supplier or the end user.

## Références

- Willison-Parry, D., Yang, S., Forng, R.-Y., Cirbo, T., Mcmeel, A., Kiler, B., & Phillion, C. (2019). Disinfectant Efficacy: Understanding the Expectations and How to Design Effective Studies That Include Leveraging Multi-Site Data to Drive an Efficient Program. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 74(2), 249–263.
- El Azab, W., and Shields D, A Refresher on Disinfectant Wet Contact Time, A3P La Vague (<https://www.a3p.org/disinfectant-wet-contact-time/>)
- West, A. M., Teska, P. J., & Oliver, H. F. (2019). There is no additional bactericidal efficacy of Environmental Protection Agency–registered disinfectant towelettes after surface drying or beyond label contact time. *American Journal of Infection Control*, 47(1), 27–32.
- Brown, E., Dhanireddy, K., Teska, P., Eifert, J., Williams, R. C., & Boyer, R. (2019). Influence of drying time on prewetted disinfectant towelettes to disinfect glass surfaces. *American Journal of Infection Control*, 47, 846–848.
- ASTM International E 2197-17e1, Standard Quantitative Disk Carrier Test Method for Determining Bactericidal, Virucidal, Fungicidal, Mycobactericidal, and Sporocidal Activities of Chemicals, (2017).
- European committee for standardization, European standard EN 1276, chemical disinfectants and antiseptics. Quantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity of chemical disinfectants and antiseptics used in food, industrial, domestic and institutional areas. Test method and requirements (phase 2, step 1), (2019).
- European committee for standardization, European standard EN 13697, Chemical disinfectants and antiseptics - Quantitative non-porous surface test for the evaluation of bactericidal and/or fungicidal activity of chemical disinfectants used in food, industrial, domestic and institutional areas - Test method and requirements without mechanical action (phase 2, step 2), April (2015).
- Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC, accessed on 25 Aug 2021: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32006R1907>
- EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products, 2008
- EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products, Draft 2020 V12
- DA, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice, 2004
- PI 007\_6: "validation of aseptic processes"
- United States Pharmacopeia (USP) 42 <1072> Disinfectants and Antiseptics, 2019
- Parenteral Drug Association Technical Report 70 Fundamentals of Cleaning and Disinfection Programs for Aseptic Manufacturing Facilities, 2015
- 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>
- Derek Willison-Parry, Stephen Yang, Ren-Yo Forng, et al. Disinfectant Efficacy: Understanding the Expectations and How to Design Effective Studies That Include Leveraging Multi-Site Data to Drive an Efficient Program, *PDA J Pharm Sci and Tech* 2020, 74 249-263
- El Azab, W., A justified process for cleaning and disinfection; *cleanroom Technology*, March 2019, access on January 21, 2011: [https://cleanroomtechnology.com/news/article\\_page/A\\_justified\\_process\\_for\\_cleaning\\_and\\_disinfection/152716](https://cleanroomtechnology.com/news/article_page/A_justified_process_for_cleaning_and_disinfection/152716)
- Crystal M. Booth, Environmental Isolates: What's The Proper Use Of In-House Cultures? *Pharmaceutical Online*, June 29. Access on January 21, 2021: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/environmental-isolates-what-s-the-proper-use-of-in-house-cultures-0001>
- DRAFT Guidance on the BPR: Volume II part B+C (version 3.0 July 2017). Accessed on Jan 2022: [https://www.echa.europa.eu/documents/10162/23047722/bpr\\_vol\\_ii\\_parts\\_b\\_c\\_rev\\_pt5\\_peg\\_en.pdf/fd98286d-b7a8-4b27-3506-a5061f107bf8](https://www.echa.europa.eu/documents/10162/23047722/bpr_vol_ii_parts_b_c_rev_pt5_peg_en.pdf/fd98286d-b7a8-4b27-3506-a5061f107bf8)
- El Azab, W., Residue removal in cleanrooms: A regulatory overview, *Jan 2020*, Access on June 25, 2021: [https://cleanroomtechnology.com/news/article\\_page/Residue\\_removal\\_in\\_cleanrooms\\_A\\_regulatory\\_overview/161330](https://cleanroomtechnology.com/news/article_page/Residue_removal_in_cleanrooms_A_regulatory_overview/161330)
- European Medicine Agency (EMA), Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, November 2014
- European Commission, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 15, Qualification and Validation, (2015).
- European Commission, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - chapter 3, Premises and equipment, (2015).
- European Commission, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - chapter 5, Production, (2015).
- International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), Baseline Guide Vol 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products 2nd Edition, July 2017
- Walsh, A., Cleaning Validation for Biologics Can alternative approaches to the Permitted/Acceptable Daily Exposure (PDE/ADE) Be Justified? *BioPharm International Supplements*, (2015). <http://www.biopharminternational.com/cleaning-validation-biologicscan-alternative-approaches-permittedacceptable-daily-exposure-pdeade-be>
- Mott, A., Henry, B., Wyman, E., Randall, G., Bellorodo, K., Blümel, M., Clark, M.E., Parks, M., Hayes, R., Runkle, S., & Luo W., Methodology for Assessing Product Inactivation During Cleaning Part II: Setting Acceptance Limits of Biopharmaceutical Product Carryover for Equipment Cleaning, *Journal of Validation Technology*, Vol. 19, Issue 4, (2013).
- European committee for standardization, European standard EN 14885, Chemical disinfectants and antiseptics - Application of European Standards for chemical disinfectants and antiseptics, (2018).
- United States Environmental Protection Agency; Series 810 - Product Performance Test Guidelines, Product Performance Test Guideline, OCSPP 810.2200, Disinfectants for Use on Environmental Surfaces, Guidance for Efficacy Testing (2018)

# CARSO

## PHARMACEUTIQUE

Le Groupe CARSO est un groupe français, prestataire analytique multi-expertises

## CONTRÔLE QUALITÉ DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE ENVIRONNEMENT



### 40 SITES DONT 2 ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES

- **Le laboratoire de Lyon-Vénissieux**, (Rhône) : Plateforme analytique de 10 000 m<sup>2</sup> et plus de 800 collaborateurs
- **Le laboratoire de Neuilly-en-Thelle**, (Oise) au nord de Paris : Plateforme analytique de 540 m<sup>2</sup>

### MICROBIOLOGIE

- Contamination microbienne
- Germes spécifiés
- Essais de stérilité sous isolateur
- Efficacité de la conservation anti-microbienne (Challenge-tests)
- Endotoxine bactérienne
- Identification bactérienne et fongique par spectrométrie de masse, Maldi-TOF

### ENVIRONNEMENT ET EAU

Qualification et monitoring des installations d'eaux (prélèvements sur site /collectes et analyses)

### NOS POINTS FORTS

Importantes plateformes analytiques équipées des dernières technologies

Activité des laboratoires 24h/24 et 7j/7

Prélèvements et collectes d'échantillons sur site

Certification/ Accréditation : BPF\* cGMP COFRAC ISO 17025\*\*

\* Certificat de conformité disponible sur le site [www.eudragmdp.ema.europa.eu](http://www.eudragmdp.ema.europa.eu)  
\*\* 1-1531. Liste des sites et portées d'accréditation disponible sur le site [www.cofrac.fr](http://www.cofrac.fr)

### NOS ÉQUIPEMENTS

ICP MS MS, ICP AES, GC MS MS, MALDI-TOF, LC-MS-MS, LC-Q-TOF-MS, chromatographie ionique, LC-UV, SAA, enceintes climatiques en conditions ICH, isolateur ...

**GROUPE CARSO** • [✉ carso-pharma@groupecarso.com](mailto:carso-pharma@groupecarso.com) • [☎ 04.26.22.11.00](tel:04.26.22.11.00) • [📍 4 Avenue Jean Moulin 69200 Vénissieux](https://www.google.com/maps/place/4+Avenue+Jean+Moulin+69200+Vénissieux)

[www.carso-pharmaceutique.fr](http://www.carso-pharmaceutique.fr)

# Retour d'expérience sur l'achat de remplisseuses BFS pour un site spécialisé dans le PFS.

Par François CABOULET - Aspen France & Benoit CHRISTOPHE - Rommelag  
 fcaboulet@fr.aspenpharma.com - Christophe.Benoit@rommelag.com

Depuis ces dernières années, le monde de la production pharmaceutique se tourne vers le BFS pour la commercialisation de préparations pharmaceutiques stériles et sur le sujet qui nous concerne : les solutions injectables. Cette forme de contenant, existant depuis plus de cinquante ans, permet maintenant avec l'évolution des technologies et leurs exigences d'accélérer la mise en production de nouveaux produits comparativement à des lignes adaptées à des contenants en verre.



Le BFS permet de supprimer les coûts inhérents au transport des contenants en verre vides ayant souvent des emballages volumineux, les coûts de traitement pour le lavage et la stérilisation réduisant ainsi l'empreinte carbone. Il y a aussi l'aspect casse, fissure et rayure impactant la productivité et évidemment l'intégrité du produit. Il supprime aussi les risques de coupures ou de piqûres lors de la production et de l'utilisation protégeant ainsi aussi bien le producteur que l'utilisateur final.

Cette technologie permet aussi, par un design approprié, de se passer d'une aiguille pour le prélèvement de la préparation pharmaceutique en permettant une connexion directe aux dispositifs médicaux équipés de raccords "Luer-Lock TM" normés. (Luer-Lock est une marque de BD)

Aspen Notre-Dame-de-Bondeville est spécialisé dans la fabrication de produits stériles, de la production de principes actifs à la fabrication de produits pharmaceutiques finis.

Reconnu comme un site pharmaceutique d'excellence, une référence mondiale pour les produits stériles depuis plus de 50 ans, le site distribue ses produits à un niveau international. En 2018, le site s'est engagé dans la fabrication d'anesthésiques avec la construction d'un nouveau bâtiment de production pour accueillir ces nouveaux produits dans son portefeuille. Plus de 46 millions d'unités monodoses (ampoules de polyéthylène et ampoules de polypropylène) et 2 millions de poches (polybag) seront ajoutés à la capacité de production stérile du site d'ici 2023, ce qui portera la capacité totale de production unitaire stérile à plus de 400 millions.

## 1. Passer du PFS au BFS

Lorsque le site s'est engagé dans le projet d'achat des 2 remplisseuses Blow Fill Seal (BFS), il a tout d'abord fallu découvrir cette technologie inconnue pour le site.

Très rapidement, le choix s'est porté sur une technologie de remplisseuse BFS rotative à paraison continue contrairement à d'autres modèle pouvant être "alternative à paraison continue" ou "alternative à paraison coupée" (voir chez les différents constructeurs les différences). Étant habitué à la technologie de remplissage de seringues verre dans un isolateur depuis plus de dix ans, le site ne voulait pas aller vers un environnement de remplissage dit "conventionnel" avec la panoplie de contrôles environnementaux associés. Puis, il a fallu définir l'ampoule et ses caractéristiques, épaisseurs de parois, géométries, volumes de dosage avec toutes les tolérances associées.

### **Point de vue du fournisseur**

*C'est toujours un défi que de travailler avec des sociétés ayant accumulé des expériences et une expertise dans le domaine du conditionnement sous isolateur. Nous nous retrouvons souvent devant un gouffre entre les compréhensions entre les deux technologies, les conceptions, les utilisations, les SOP, la définition de la ligne de vie qu'est le circuit aseptique. C'est ici que commence l'écoute des besoins clients, ses expériences, ses expertises...*

Mais rapidement, le site s'est aperçu que la gestion d'une machine BFS par rapport à la gestion d'une remplisseuse de contenants en verre sous isolateur comporte des similitudes mais aussi de grandes différences. Afin de permettre d'appréhender ce nouveau process, une visite des installations du constructeur en Allemagne a été organisée avec l'assurance qualité opérationnelle, l'assurance qualité validation, le futur responsable de production ainsi que les experts inspection automatique du site Aspen Notre Dame de Bondeville ; et ceci dès le début du projet. Ces trois jours de découverte ont permis de comprendre la gestion des équipements et de mieux cibler les exigences dans les différents cahiers des charges pour le passage des commandes.

Nous avons un impératif : passer les commandes rapidement. Les 2 remplisseuses étaient en effet sur le chemin critique de la construction des salles d'environnement classées. Lors du passage de ces commandes, en accord avec Rommelag, certaines options ont été retenues dans le but de les confirmer ou non au cours des différentes visites chez le constructeur. Par exemple, sur les conseils des équipes Rommelag, la possibilité d'avoir l'ensemble mécanique protégé lors du recul de la tête de paraison en zone technique aux inter lots a été retenu, ceci permettant que le retour en zone classée se fasse avec un minimum de nettoyage. Toute la définition s'est faite sur le site de construction, au pied des machines afin de voir les différents avantages et inconvénients, tout en restant dans l'enveloppe de l'offre de prix et de la commande. Je pense que cette gymnastique pour les équipes Rommelag n'a pas toujours été facile !

Donc, après le passage de commande, très vite sont arrivés d'autres échanges avec les équipes Rommelag afin de dérouler la revue de design. Ne connaissant pas le processus plastique, beaucoup de questions furent posées dans l'optique de gagner en connaissance. Une machine de répartition aseptique injectable se doit d'avoir un design approprié, respectant les niveaux particuliers d'une zone classée et permettant une nettoyabilité aisée et efficace. Nous avons demandé à placer la panoplie de vannes (c'est-à-dire l'enceinte contenant toutes les tuyauteries, filtres et autres composants pour le circuit produit et pour le nettoyage en place/stérilisation en place) dans la zone classée à notre propre initiative, avec différentes options issues de notre connaissance des zones classées où se trouvent nos lignes seringues.

### **Point de vue du fournisseur**

*Il est important de conserver une grande ouverture d'esprit et la réactivité nécessaire pour s'adapter à nos clients, nos marchés. Concevoir une machine sans prendre en compte les remarques des utilisateurs serait une très grosse erreur. Il nous est donc apparu dès le départ indispensable*

*que les échanges client / fournisseur devaient, dans un premier temps, se faire en direct sur notre site avec les équipes conceptrices des différents éléments constituant notre équipement. Cela fut fait dans une approche d'échanges constructifs. Certainement que quelques demandes n'ont pu être satisfaites car ces changements auraient impacté sensiblement le design de notre machine 460. Nous retenons ici qu'avec des échanges et de bonnes argumentations, tous les points ont pu être surmontés.*

Lors la revue aseptique du circuit produit et du circuit air process, les échanges furent nourris et nos exigences fermes. En effet, dès les premières visites, nous avons remarqué certaines anomalies que nous n'aurions pas laissé passer sur une remplisseuse flacons ou seringues. Nous avons donc, pendant une semaine, repris chaque phase du processus de nettoyage et de stérilisation et chaque partie de tuyauterie, et avons défini les passages de l'eau pour préparation injectable (EPPI), de l'air process et de la vapeur pure. Une feuille A0 par étape... donc la salle de réunion a très vite eu un nouveau papier peint !

Cette session de travail a permis par la suite d'établir un document Excel reprenant toutes ces phases sous forme de grafset (moyen graphique de représentation de séquences) en y ajoutant toutes les conditions de changement d'étapes (températures, volume d'EPPI, durée, état des vannes...). Il est nécessaire de préciser que pour cet exercice, il faut s'entourer des bonnes personnes ayant une expérience rompue à l'exercice, telles que les experts de l'assurance de la stérilité et les automaticiens ayant l'expérience de ces cycles. Ce document Excel a été mis à jour tout au long du projet, a continuellement été la référence entre le constructeur et l'équipe projet, et aujourd'hui encore il sert de support pour certaines activités.

Une autre grande différence sur le process des machines BFS rotatives avec les machines BFS alternatives est l'absence de contrôle environnemental au point de remplissage.

Le point de remplissage se trouve dans la poche plastique qui va permettre de créer la future ampoule. Cette poche est contrôlée en largeur et cette mesure permet la régulation de l'air soufflé filtré. La paraison est donc assimilable à un mini « isolateur » d'une remplisseuse conventionnelle. Mais elle est tellement petite, et le volume d'air qui la maintient en forme tellement faible, qu'il est totalement impossible d'y prélever le volume d'air nécessaire au contrôle particulière. Il est aussi impossible de venir y placer une boîte de pétri.

Cependant, le processus du BFS nécessitant, lors du démarrage, une étape de stabilisation du process plastique de plusieurs minutes, permettant de purger les éventuelles particules qui pourraient se trouver sous la tête de paraison chauffée à plus de 150°C. Puis, lorsque le process plastique est stabilisé, le démarrage du cycle de remplissage/dosage commence. Lors de l'arrêt du cycle de remplissage, les aiguilles ou mandrins sont tout d'abord remontés dans la tête de paraison puis la phase d'arrêt du plastique est enclenchée.

**Voilà donc la force du process BFS : l'environnement de la zone de remplissage est continuellement renouvelé et la zone où le remplissage se déroule n'apparaît QUE pendant le remplissage. Cependant, lorsque le processus est à l'arrêt, seule la qualité environnementale de la pièce permet de maintenir un niveau particulière conforme.**

Malgré un contexte COVID-19 très restrictif et un technicien Rommelag confiné chez lui en Allemagne, nous avons réussi à conduire le projet jusqu'à son terme.

## **2. Préparation du principe actif**

Pour ceux qui produisent déjà des unités injectables, vous ne serez pas dépaysés... La préparation du principe actif pour un produit injectable placé dans une unité BFS reste identique à une préparation pour un remplissage dans un contenant verre. Pour ceux qui veulent se lancer dans le BFS, il est nécessaire de se référer aux exigences applicables

aux préparations parentérales et d'utiliser les mêmes que pour un remplissage dans un contenant verre.

Pour les préparations supportant la stérilisation terminale, en sélectionnant le grade du plastique correspondant, il est également possible d'effectuer cette stérilisation terminale.

**CONCLUSION**

La production de préparations pharmaceutiques injectables dans des unités BFS doit être gérée par un processus projet comme pour tout autre forme galénique. Les approches, les analyses de risques et les processus sont vraiment similaires.

Le draft de la future annexe 1 des GMP Européennes, communiqué en février 2020, devient plus précis sur ce type de production ; la production d'ampoules BFS injectables fait l'objet d'une réglementation beaucoup plus directive. Si le BFS semble attractif par la limitation d'interactions avec des fournisseurs en amont du processus, il n'est néanmoins pas toujours simple d'intégrer une nouvelle technologie regroupant des circuits de refroidissement, un système de vide et un

circuit hydraulique de puissance qui interagissent tous sur le formage. De nouveaux métiers sont aussi à intégrer comme la plasturgie, la moulerie... Des études sur les interactions contenant/contenu sont nécessaires et demandent du temps et des moyens.

*La technologie BFS est une solution éprouvée pour le conditionnement des produits liquides et visqueux depuis plus d'un demi-siècle. Ce sont les formes parentérales qui furent les premières à être conditionnées dans des flacons BFS, larges volumes parentéraux. Aujourd'hui, il est de plus en plus évident que dans les approches des projets de conditionnement de produits injectables, la solution BFS se présente comme une alternative très sérieuse aux autres présentations : ampoules verres, seringues... Une technologie simple et robuste où la maîtrise du procédé de formage / remplissage est à la portée de tous les sites de production. Parfois la ou les limites restent la méconnaissance du BFS ou un certain conservatisme de quelques acteurs de notre monde pharmaceutique.*



Glossaire	
<b>BFS</b>	Blow Fill Seal (Souffler, Remplir, Seller)
<b>EPPI</b>	Eau Pour Préparation Injectable
<b>FAT</b>	Factory Acceptance Test
<b>PFS</b>	Pre-Filled Syringes
<b>SAT</b>	Site Acceptance Test
<b>SOP</b>	Standard Operating Procedures

# CONDITIONNEMENT STÉRILISATION DE DISPOSITIFS MÉDICAUX

Leader français en stérilisation à l'oxyde d'éthylène, la société Steriservices a diversifié son offre à travers la stérilisation à la vapeur et le conditionnement à façon de dispositifs médicaux.

Pour compléter ses offres de stérilisation, Steriservices procède dans ses locaux aux dosages de résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

Afin de pouvoir maîtriser l'ensemble des étapes, elle a mis en place des unités de conditionnement à façon, de stockage et de logistique.



**LE CONSEIL**  
sur l'environnement réglementaire de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène grâce à une équipe expérimentée et hautement réactive



**LE CHOIX**  
d'une enceinte de stérilisation, systématiquement en charge réservée, adaptée à vos volumes de routine



**L'EXPÉRIENCE ET LA CONNAISSANCE**  
pour l'élaboration de cycles de stérilisation adaptés à vos produits



**LA CONFIANCE**  
de plus de 150 clients du monde de la santé

- ✓ 300 m2 de salle ISO 7
- ✓ Packaging sur mesure
- ✓ QI/QO/QP
- ✓ Test de vieillissement
- ✓ 11 autoclaves stérilisation OE
- ✓ 2 autoclaves stérilisation chaleur humide
- ✓ E-learning stérilisation OE

*Being First Means Doing Something No One Else Has Ever Done Before... We Do That A Lot.*



*We have a long history of advancing Endotoxin and Glucan testing technologies that make a difference.*



### **A History Of Firsts!**

***1st To Introduce An Animal Free, Recombinant LAL Reagent***

*1st Large Scale IVF Program To Introduce Horseshoe Crabs Into The Wild*

*1st To Establish BET Contract Testing Services*

*1st BET Company Licensed By FDA*

*Advance your laboratory's Endotoxin and Glucan detection capabilities into 1st place today.*



 **Associates of Cape Cod Int'l., Inc.**  
*Your Endotoxin & Glucan Experts*

[www.acciuk.co.uk](http://www.acciuk.co.uk) • (+44) 151.547.7444

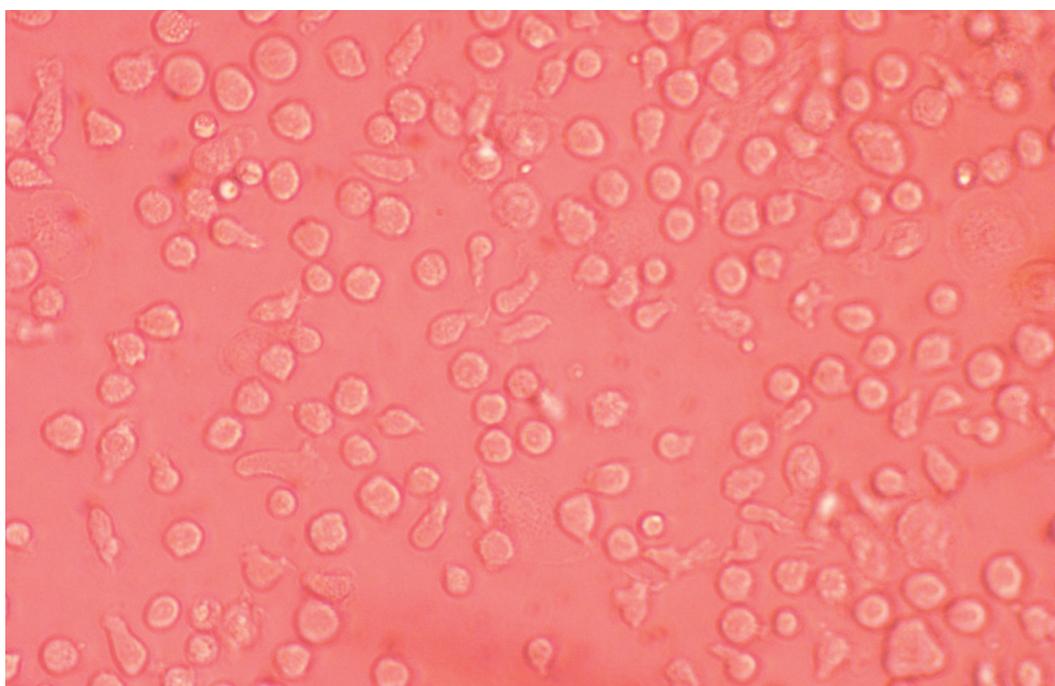
Associates of Cape Cod, Inc. - a Seikagaku Group Company

# Retour d'expérience d'une start-up. Mise en œuvre d'un procédé de fabrication d'ingénierie tissulaire dans le cadre d'un MTI expérimental en thérapie cellulaire.

Par Jean-Olivier HIRSCH - CELLPROTHERA SAS

johirsch@cellprothera.com

**C**ellProthera développe un concept thérapeutique unique de réparation tissulaire du myocarde après un infarctus sévère. Cette thérapie pourrait représenter dans certains cas une alternative efficace de substitution à la transplantation cardiaque. Cet article est écrit dans le cadre de la production de notre Médicament de Thérapie Innovante (MTI, or ATMP en anglais) issu de l'ingénierie tissulaire dont la résultante est une thérapie cellulaire. L'essai clinique de phase I/IIb nécessite non seulement la compréhension et la maîtrise de la cellule d'intérêt mais aussi la capacité technologique à obtenir la qualité souhaitée du produit fini.



Population cellulaire - ©CellProthera

De plus, dans notre cas, il s'agit d'être en mesure de certifier le lot de MTI afin de l'administrer à un patient, c'est pourquoi nous sommes établissement pharmaceutique et mettons en place un système de management de la qualité selon l'ICH Q10. Les référentiels principaux de nos activités sont, pour le médicament :

- l'Eudralex Vol.4 part IV dédié au MTI,
- l'ICH Q8(R2) - Pharmaceutical development,
- l'ICH Q6(R2) – Bonnes Pratiques Cliniques,
- et pour le dispositif médical l'ISO13485 : 2016, norme pour laquelle nous avons obtenu la certification en début d'année 2022 dans le cadre de la conception et développement de notre plateforme d'amplification cellulaire.

## 1. Introduction : recherche, développement puis...

La phase préclinique regroupe la recherche fondamentale puis la phase de développement du futur médicament. Cette phase pré-clinique se distingue par son lot d'incertitudes et de certitudes dont il faut faire le tri. La recherche en thérapie cellulaire est en mesure d'apporter l'innovation, mais encore faut-il que ces résultats soient robustes et transposables dans les phases ultérieures de développement du produit.

La première étape est de démontrer que l'on est face à une découverte et à un mécanisme d'action encore mal établi ou non établi, mais ayant un potentiel pour la première phase de développement du futur médicament biologique. La littérature et les publications sont des données d'entrée essentielles afin de prendre une orientation et d'être en phase avec les connaissances les plus récentes. Cependant, il est très difficile de vérifier la qualité et la robustesse des données issues des publications. Elles sont une orientation et une aide à la décision sur le sujet d'intérêt. Établir une R&D robuste au sein de son entreprise prend tout

son sens car elle constitue le socle des étapes futures. Elle doit être structurée et cohérente pour créer les fondations du cycle de vie du médicament.

Il s'agit initialement d'établir la preuve de concept permettant d'amorcer les étapes de développement. Le défaut des phases de recherche et de développement peut rapidement être le manque de traçabilité des données et le manque de méthode. Ce défaut est lié au manque de ressources ayant une expérience de structuration et d'organisation des données permettant leur transformation sur une étape de développement ultérieure. Il s'agira d'apporter la preuve de la robustesse des données brutes issues de la R&D et ce suffisamment tôt afin de mieux structurer le développement du produit et préparer son essai clinique.

Dans une structure de type start-up, toute recherche est liée à deux facteurs primordiaux que sont le budget et une date butoir permettant d'obtenir, ou pas, les résultats escomptés.

Lors de la création d'une startup santé, encore trop nombreux sont ceux qui ne mettent pas en place de système de management de la qualité adapté à leur structure. Celui-ci est pourtant une des clés permettant d'assurer l'intégrité des données générées par la recherche. Il ne s'agit pas de devenir établissement pharmaceutique immédiatement car cela induit une organisation et des coûts qu'une petite structure ne pourrait absorber. Mais, il s'agit d'établir une stratégie de développement cohérente avec son produit et d'assurer le rationnel de chaque décision.

Se doter d'un premier système de management de la qualité (SMQ) et de gestion des données adapté à son besoin est crucial pour structurer et organiser ses processus. La transposition du procédé de fabrication de la paillasse vers une production clinique peut-être un échec si la gestion des changements n'est pas mise en place et si la méthodologie d'investigation reste insuffisante.

La connaissance du monde industriel est un atout pour une startup issue du monde académique et ceci passera par une gestion des compétences appropriées en fonction de la vitesse de développement du produit. Le bon recrutement au bon moment et la formation pertinente du personnel permettront d'intégrer rapidement les enjeux à venir afin de provoquer la réussite.

Pourquoi intégrer au plus tôt les exigences pharmaceutiques ? Tout simplement parcequ'il s'agit du développement d'un médicament et que le développement n'est qu'une des étapes du cycle de vie du futur produit.

Pour le Médicament de Thérapie Innovante, il est très clair qu'aujourd'hui tous les principes des médicaments chimiques ne sont pas transposables. La compréhension des voies de signalisation cellulaires et les mécanismes d'action conduisant à la médecine régénérative ne peuvent faire l'objet de certitude dans leur totalité. C'est pour cette raison que depuis le 6 mai 2019, les Bonnes Pratiques de Fabrication ont été modifiées afin d'intégrer leur partie IV, partie dédiée au Médicament de Thérapie Innovante.

## 2. Développement pharmaceutique, Quality by design

Au plus tôt, lors du développement du produit, il s'agit d'avoir une compréhension scientifique de chaque étape et de chaque élément entrant dans le procédé de fabrication. Il ne s'agit pas seulement d'expérimenter, observer et juger d'un résultat satisfaisant. Autrement dit, chaque manipulation ne devra pas uniquement faire l'objet d'un plan d'expérience donnant un résultat, le mécanisme ayant conduit au résultat escompté est à établir selon la capacité de la science à le faire. Il s'agit d'apporter l'explication nécessaire au résultat obtenu afin de pouvoir piloter son procédé de fabrication. Les données brutes des résultats sont à vérifier et les principes d'intégrité des données à mettre en œuvre afin de garantir la robustesse de ces données. Il faudra considérer les matières, les contrôles en cours de fabrication, les spécifications sur les matières et le produit fini, les équipements et les locaux nécessaires au procédé dans le but d'ajuster leur niveau d'assurance qualité en fonction du stade de développement. Trop souvent, il est dit que la biologie est différente de la chimie et que la variabilité biologique ne permet pas d'identifier les attributs et

paramètres (CPP : critical process parameter, CMA : critical material attribute, CQA : critical quality attribute) sur les matières et procédés. Les attributs critiques ne sont peut-être pas identiques au médicament chimique mais les principes de l'ICH Q8(R2) - Développement pharmaceutique sont totalement déclinables à la thérapie cellulaire. Par exemple, comme CQA, on identifiera des CQA comme la viabilité ou la pureté du produit. Concernant la pureté, on ne déterminera pas des impuretés cellulaires tel qu'on le ferait avec des impuretés chimiques, on établira des populations cellulaires accessoires ayant chacune un effet synergique dans l'activité thérapeutique du produit et ceci selon leur proportion. Autre exemple, dans le monde de la chimie, le CPP est souvent physique et rapidement identifiable (Température, temps, vitesse...), en thérapie cellulaire il faudra prendre en compte d'autres paramètres comme un ratio entre récepteur et ligand.

### 2.1. Déterminer le profil cible de qualité du produit

La première étape est de définir le profil cible de qualité du produit souhaité (QTPP) en termes de qualité, d'innocuité et d'efficacité, en tenant compte notamment de la voie d'administration, de la forme, de la posologie, de la biodisponibilité, de la concentration et de la stabilité du produit. Ceci est facile à écrire mais tous ces points seront connus au fur et à mesure des phases de développement et avant la Phase III de l'essai clinique. Sur ces points, il ne faudra pas sous-évaluer le travail et les budgets nécessaires. Il faudra identifier et définir les CQA du produit fini avant la prise en compte de la gestion du risque, leurs spécifications en termes d'intervalle en définissant un rationnel pour chacun. Pour identifier nos CQA, nous nous sommes appuyés sur la gravité potentielle du préjudice subi par un patient (sécurité et efficacité) en cas de dérive du CQA.

Puis chaque étape de la recette de fabrication fait l'objet de l'identification des CMA et CPP. Il faut alors établir leurs liens fonctionnels les uns par rapport aux autres et les coter en termes de niveau de risque et d'impact sur les CQA du produit fini. Concrètement et pour exemple, dans le cadre de la thérapie cellulaire vos CQA principaux sont la viabilité, la concentration (dose ou count) et la pureté du produit fini. Il y en aura d'autres à déterminer notamment sur des populations accessoires (Monocytes, Granulocytes, etc.).

Les CPP et leurs spécifications sont à déterminer. Pour chaque CPP nous apporterons le rationnel de celui-ci. Avez-vous besoin de 8 ou 21% d'O<sub>2</sub> ? Pendant combien de temps votre produit pourra-t-il être manipulé à l'extérieur de votre incubateur ? Concernant, les CMA de la matière première de départ et sa capacité à entrer dans le procédé de fabrication (potency), ils devront être connus lors de la Phase II de l'essai clinique. Dans notre cas, la matière de départ est d'une qualité intrinsèque variable de par son origine biologique humaine. A titre d'exemple, chaque individu cicatrisera de manière différente selon son âge et ses pathologies (diabète, syndrome inflammatoire, etc.). Il en est de même pour la cellule souche, l'historique du patient (tabagisme, alcoolisme, prescription médicamenteuse...) et son génome auront une incidence sur le potentiel d'une cellule à se diviser et se différencier. Afin d'assurer la qualité requise de notre matière première de départ, le test de potency également appelé test d'épreuve biologique est un prérequis afin d'aborder la phase III de l'essai clinique. On peut définir le test de potency comme la preuve de l'activité biologique d'un produit qui reflète l'aptitude ou la capacité de ce produit à obtenir un effet biologique défini.

Le dernier sujet, et non le moindre, est d'adapter sa stratégie de contrôle au produit et au risque. Ce point est critique avec comme objectif la certification du produit pour son administration et ceci avant résultat analytique complet. Il faut assurer un degré de maîtrise, robustesse et confiance dans le procédé. Sur notre typologie de produit, plus le nombre de points de contrôle est important, plus la probabilité de contamination augmente. En effet, chaque manipulation induit un risque de détérioration matière (ex : contamination microbiologique ou particulaire lors de la percussion d'un septum, choc hyperoxique en cas de temps de manipulation trop important en dehors des conditions environnementales requises pour l'amplification cellulaire). Il s'agit de minimiser le risque de contamination du médicament de thérapie innovante en décrivant et justifiant les grades matières (ex : Research Use Only, GMPLike ou GMP), les spécifications sur les matières

et les contrôles à mettre en place sur la matière première de départ, les excipients, les produits intermédiaires et le produit fini. Pour les In Process Control, il faudra déterminer notamment les étapes critiques de votre procédé de fabrication. Pour ceci, l'analyse de risque est un outil clef. C'est un travail d'équipe et d'experts.

## 2.2. Control Strategy

Lors du développement du médicament, la stratégie de contrôle du produit sera optimisée en parallèle de l'avancement de la compréhension et de la maîtrise du procédé. Les points de contrôle sont alors réduits, modifiés et optimisés.

Tel que décrit dans la Pharmacopée européenne, les risques critiques du contrôle microbiologique se situent à 3 niveaux. Le premier risque de contamination est lors du prélèvement du tissu. Nous nous situons avant la mise en œuvre du procédé de fabrication. Un échantillonnage de sang doit être réalisé selon les Bonnes Pratiques de Prélèvement avec un équipement maintenu, vérifié et étalonné. Le personnel doit être formé et habilité au prélèvement. La méthode de prélèvement, les conditions environnementales pendant le prélèvement du tissu ainsi que les conditions et la durée du transport du tissu vers l'établissement de fabrication sont des facteurs ayant un impact sur le risque de contamination. La seconde étape est l'étape de transformation du tissu soit le début du procédé de fabrication. Au début de cette seconde étape, il sera mis en place un contrôle microbiologique sur la matière première de départ afin de distinguer une contamination lors du prélèvement, ou lors des étapes de production. L'échantillonnage est important car il conduira à des analyses sur l'ARN, le caryotype, le contrôle microbiologique en cours de fabrication et en fin de fabrication. Pour les contrôles microbiologiques en cours de production, ceux-ci sont réalisés pendant la fabrication du MTI souvent avant et après une étape critique, à titre d'exemple un lavage ou un changement de milieu de culture. Ces contrôles sont d'autant plus importants dans le cas où le produit fini de thérapie cellulaire ne peut pas faire l'objet d'une étape de stérilisation terminale. Ceci permet d'assurer la qualité du produit afin que le certificateur du lot puisse libérer le MTI avant que les résultats du contrôle qualité terminal ne soient connus et approuvés. A titre d'exemple, les résultats d'un MAT sur le produit fini seront disponibles une semaine après la mise sous forme pharmaceutique, c'est-à-dire au-delà de la stabilité d'un produit frais. Le système de management de la qualité doit être structuré afin d'apporter la démonstration de la robustesse et reproductibilité du procédé afin que la certification soit effectuée.

Pour le contrôle final, il est recommandé d'établir son rationnel sur les choix des méthodes utilisées. Il s'agira de savoir pourquoi on choisit tel type d'analyse plutôt qu'une autre. Par exemple, lors de la mise en place d'un test de détection des pyrogènes, la question se pose souvent sur le choix entre LAL ou MAT. On regardera alors qu'elle est la cible marché sachant que le MAT n'est pas reconnu aux Etats-Unis. Pour l'Europe, on analysera le risque de tel ou tel type de pyrogènes (ex : allergènes) selon la typologie du produit (autologue ou hétérologue) et on s'assurera de l'état de l'art des pratiques dans la littérature et les guidelines. Après une évaluation rigoureuse du procédé de fabrication, un MAT pourrait se révéler non pertinent pour un produit autologue. En effet, les pyrogènes endogènes appartiennent à la matière première de départ issue du patient lui-même, le risque est donc minimisé et maîtrisé si on démontre qu'ils ne sont pas amplifiés lors de la fabrication. Des substances pyrogènes microbiennes en raison de contamination extérieure et non microbiennes pouvant provenir de particules de caoutchouc, de particules de plastique microscopiques ou de composés métalliques présents dans les élastomères sont à identifier. Les pyrogènes exogènes doivent être connus et évalués lors du développement par des tests analytiques en adéquation avec leurs

origines. Jusqu'à la fin de phase II de l'essai clinique, on considérera les microorganismes et impuretés microbiennes connus, et sans s'y limiter, on ajoutera sans aucun doute les essais des endotoxines, mycobactéries et mycoplasmes. La stratégie de contrôle du produit ne se limite pas à l'aspect microbiologique, les différents paramètres environnementaux ( $O_2$ ,  $CO_2$ , nutriments, glucose, pH...) doivent être établis et suivis.

## 2.3. Pilotage du procédé

A ce jour, la majorité des procédés de fabrication en thérapie cellulaire ne permettent pas d'avoir une visibilité sur la qualité du produit en cours de fabrication entre le premier jour et la fin de fabrication. Les améliorations technologiques sur le procédé doivent permettre de gagner en visibilité pendant la fabrication afin d'éviter l'OOS qui sera découvert uniquement lors du contrôle qualité au dernier jour de production. Afin d'accéder au pilotage du procédé et non pas à une vérification périodique de celui-ci, il est optimal d'intégrer des boucles de régulations permettant d'assurer une robustesse du procédé et



Automate d'amplification cellulaire de nouvelle génération - ©CellProthera

une qualité constante du produit fini. Quelques exemples, le milieu de culture contiendra du glucose qui sera assimilé par les cellules afin de leur fournir l'énergie utilisable pour leur maintien, leur division et leur différenciation. Les cellules utilisent le glucose et par leur métabolisme, l'acide lactique augmentera dans le milieu de culture lors de la production. Un des risques serait alors que la concentration de glucose soit trop faible ou trop importante dans le milieu à un moment donné de la production, et ceci en lien avec la concentration en  $O_2$ . Des ratios glucose/ $O_2$  inappropriés ralentiront ou arrêteront le procédé de fabrication et conduiront à un produit hors spécifications. La boucle de régulation permet alors le maintien de la concentration adéquate en glucose et de la concentration en  $O_2$  afin d'éviter la découverte de l'OOS lors du contrôle qualité avant certification. La boucle de régulation ne remplace pas le contrôle en cours du produit car il est obligatoire et essentiel à l'investigation à la suite d'une non-conformité en production ou d'un OOS. Afin de prendre une décision sur la qualité du produit et d'améliorer le procédé, il est impératif d'identifier quand et pourquoi la déviation est apparue sur le procédé.

## 3. Le Quality Management Système. A chaque étape de développement, son système de management de la qualité

Il faut préparer son entreprise à la marche à franchir vers le médicament et ceci en intégrant au business plan de l'entreprise la planification de la mise en place de l'établissement pharmaceutique

qui se fera sur de nombreux mois afin d'apporter la conformité aux référentiels applicables et opposables avant la demande d'ouverture de l'établissement et sa première inspection. Tout bon système qualité passe par un management de proximité et d'accompagnement des personnes afin de démontrer le bénéfice du QMS dans leur travail quotidien mais aussi dans le cadre de la pérennité de l'entreprise. Lors des étapes de recherches non cliniques du médicament, les Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL) permettent d'établir un premier système organisationnel qualitatif. Le système documentaire pourra naître et grandir au fur et à mesure des besoins et exigences.

### 3.1. La gestion des données brutes et l'intégrité des données

Concernant la gestion des données brutes en R&D, le cahier de laboratoire reste une référence mais il demande beaucoup de rigueur afin qu'il puisse être suffisamment structurant et par la suite correctement complété afin d'assurer la traçabilité et la compréhension des données par un collègue quelques années après l'expérimentation. Le risque du cahier de laboratoire est la perte de l'information et de la bonne compréhension du protocole d'expérimentation et de ses résultats. Une donnée dite ALCOA (Accurate, Legible, Contemporaneous, Original, Attributable,) est exacte et complète. Les systèmes de gestion de la donnée et de leurs métadonnées permettent de garantir qu'elle ne subit aucune altération tout au long de son cycle de vie. Pour simplifier, le cycle de vie de la donnée débute lors de la génération de la donnée, passe par une ou des étapes de transformation (calcul par exemple), puis par son archivage et enfin sa destruction. Dès la R&D, la gestion des données brutes doit s'appliquer et l'intégrité des données est à mettre en place. Il ne suffit pas de publier un résultat, il faut être en mesure de pouvoir en prouver la véracité plusieurs années après et de le reproduire. Pour ceci, la première étape est de définir le protocole de l'expérimentation puis de le figer par une approbation avant de réaliser son expérimentation. Si le protocole n'est pas figé, comment analyser et motiver des déviations à ce protocole ? D'autant plus, que la déviation au protocole doit être prise comme un élément d'amélioration continue du procédé, cette déviation est souvent bénéfique. Il est donc vivement recommandé d'avoir un protocole puis un rapport. Le rapport permettra d'assurer la traçabilité de l'information pour les années à venir et les nouveaux projets. Les principes des EuGMP concernant la qualification/validation et les Bonnes Pratiques de gestion documentaire sont donc essentielles.

### 3.2. La gestion des fournisseurs et des sous-traitants

La qualification des fournisseurs et des matières chimiques ou biologiques recouvre deux aspects importants dans notre cas de figure. Le premier aspect est la qualification des fournisseurs afin d'assurer non seulement l'approvisionnement en matière par une contractualisation adéquate, de définir le besoin en termes de grade de la matière (RUO, GMP like, GMP, autres...) et le niveau de confiance que l'on est en mesure d'accorder au fournisseur. Selon ce niveau de confiance, le système de pilotage est ajusté. Augmenter son niveau de confiance envers un fournisseur passe par un pilotage fin du fournisseur ou de l'activité externalisées. On mettra en place le processus d'audit (agrément et renouvellement de l'agrément fournisseur), de réclamation et une SOP de gestion des fournisseurs et sous-traitants. Par exemple, la fréquence d'audit, le nombre de réunions de travail, ou le plan de testing des matières seront modifiés en fonction des KPI issus du pilotage. Il ne s'agit pas de croire sur parole, que le fournisseur fournit une matière de grade GMP, il faut s'en assurer. La sous-traitance de fabrication pour une matière première, un milieu ou le produit fini nécessite des échanges réguliers, des réunions de partage de l'information qui nourrissent la réflexion et permettent d'avancer ensemble. Concernant la sous-traitance de fabrication, et lors de la détection de déviation en production ou d'OOS, il est nécessaire d'enregistrer l'incident dans son système qualité afin de le comprendre et de s'assurer d'obtenir l'entièreté du dossier permettant de mettre en place un plan d'actions pour le donneur d'ordre et son sous-traitant.

### 3.3. La gestion des changements

Il faut différencier la gestion du changement en R&D et celle du

changement lors de l'essai clinique.

Lors d'un changement en R&D, celui-ci est tracé et est évalué. Cet enregistrement permettra lors de l'essai clinique de tracer les décisions prises et de pouvoir revenir dessus par la suite. Les décisions prises induisant des changements à petites ou plus grandes échelles sont nombreuses en R&D et il faut laisser une trace écrite afin de pouvoir réévaluer la qualité du protocole, la qualité des résultats et d'éviter de répéter des expérimentations inutilement dans le futur. Ceci pouvant arriver fréquemment par le turn-over des équipes et la perte de mémoire de l'activité qui en est la conséquence.

Pour le changement opéré dans le cadre du MTI, dans un cadre pharmaceutique, le niveau d'information est forcément plus important et l'analyse d'impact sera plus fine. Lors d'un changement en lien avec l'essai clinique, chaque décision peut impacter le procédé de fabrication et le produit. Il faut alors impérativement caractériser le changement de par son niveau d'impact sur le procédé ou les processus considérés. Il faut définir le plan de tâches de son changement d'une manière précise avec les spécialistes et les responsables du sujet. Le changement souhaité peut donner lieu à une modification du dossier du médicament expérimental (IMPD) qui aura une répercussion sur la production après son acceptation par l'agence de santé. Il faudra prévoir un temps incompressible de revalidation d'une ou plusieurs étapes de production. Un changement plus modeste ayant un impact documentaire, peut également toucher le procédé de fabrication et entraîner une nouvelle validation d'une étape ou de plusieurs étapes du procédé de fabrication. Pour exemple, la modification d'une méthode de décongélation d'un milieu n'entraînera pas de modification de l'IMPD, car il ne s'agit pas d'une modification substantielle du procédé déposé. Cependant l'étape de décongélation devra être re-validée selon la nouvelle méthodologie avant d'approuver son utilisation en routine.

Le facteur clef pour passer de la R&D à la production d'un médicament expérimental est la capacité de l'entreprise, du SMQ et des qualified persons à libérer les lots. Bien que l'annexe 16 des EuGMP ne s'applique pas à notre cas, nous ne pouvons que conseiller de lire et connaître cette annexe. Les EuGMP modifiées par la décision du 6 mai 2019 voient apparaître la partie IV dédiée au MTI. Concernant la certification du produit, le paragraphe 11 décrit les points spécifiques au MTI. Il faudra retenir que la QP a été formée de façon adaptée au produit. Il s'agit de comprendre et d'être en mesure de challenger les techniques biotechnologiques de transformation cellulaire, de caractérisation et de titrage de l'activité liées au produit fini. Une des caractéristiques principales de la libération du MTI est la libération et l'administration du lot avant l'obtention totale des résultats du contrôle qualité. Le produit étant frais et vivant, il aura une durée de stabilité entre quelques heures et quelques jours, les résultats microbiologiques seront disponibles après sa durée de stabilité. Il s'agit donc d'avoir un procédé robuste qui permet de garantir la qualité du produit afin de le certifier et le libérer. Il est recommandé d'avoir un maximum de consommables, de contenants, de systèmes à usage unique et que la majeure partie du procédé de déroule en phase fermée. Il doit être mis en place une procédure décrivant les mesures à prendre par tous les acteurs de la chaîne logistique jusqu'au patient dont le personnel clinique dans le cas où des résultats de tests s'avèrent non conformes après libération du produit.

Concernant le paragraphe 11.5 (part IV Eudralex Vol.4, EuGMP), son utilisation est à encadrer strictement. Ce paragraphe permet l'administration d'un produit non conforme à ses spécifications déposées sous certaines conditions. La gestion du risque est alors la base du raisonnement afin d'apporter une analyse et un raisonnement suffisant au praticien et investigateur de l'essai. Un produit ayant une concentration ou un nombre de cellules légèrement inférieur à la spécification basse peut être administré. Dans ce cas, le produit ne pourra pas être certifié par la QP ni libéré par le promoteur de l'essai. Une demande d'approvisionnement du MTI est réalisée par l'investigateur de l'essai sur la base de l'analyse de risque transmise par le promoteur. Il est essentiel de prendre une décision éclairée par la balance bénéfice-risque pour le patient, selon le niveau de connaissance sur le produit et le risque interventionnel pour le patient dans le cas où il existe. Pour l'aspect transport puis dispensation du produit, les

vérifications nécessaires sur la chaîne de distribution (vérification des courbes de températures selon les spécifications demandées par le guide ANSM "Le transport des cellules souches hématopoïétiques et des cellules mononucléées du site de prélèvement à l'unité de thérapie cellulaire - Octobre 2012"), sont à réaliser comme à l'habitude lors d'une certification d'un produit conforme. Le dossier de lot devra aller à son terme avec les éléments nécessaires. Ce type d'événement nécessite d'être anticipé et la rédaction puis la formation à une SOP dédiée est un prérequis. Cette SOP intègre que l'autorité compétente sera avertie de l'événement par le promoteur de l'essai clinique, et ceci avant l'administration du produit fini. Il ne s'agit pas de se limiter au texte du référentiel, il faut adapter la SOP aux spécificités du produit, de la chaîne de distribution et de son administration. Afin de pouvoir archiver le dossier, il faudra s'assurer que l'événement qualité (OOS) a été investigué selon une méthodologie robuste (selon FDA - Guidance for Industry Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production) et qu'un plan CAPA soit proposé en fonction de la root cause déterminée. Il est reconnu, dans le cas des MTI, que des produits hors spécifications ne sont pas toujours imputables à des défaillances du procédé de fabrication mais par exemple, à des facteurs idiopathiques liés au patient, à une administration de médicament ayant une influence sur le potentiel de division et de

différenciation cellulaire, ou bien encore à certaines addictions liées à la consommation de produits nocifs.

**Conclusion**

Nous avons développé les points qui me semblent demander le plus d'attention et de travail dans un cadre de croissance rapide d'entreprise afin d'apporter confiance, maîtrise et qualité du produit fini. Mais il ne faut en aucun cas omettre que la conformité aux EuGMP Part IV passe par l'ensemble du référentiel. Le programme d'auto-inspection est à établir et à suivre, le cadre de la qualification/ validation des équipements, méthodes analytiques, des systèmes informatisés et du procédé de fabrication est à mettre en place et à piloter, ou encore que l'entreprise doit être en mesure de gérer un rappel de lot. Chaque mois par notre processus de veille nous étudions les injonctions et mettons au regard de celles-ci notre système afin de le challenger et de l'améliorer. Nous intégrons l'excellence opérationnelle à toutes nos pratiques et à notre gestion de projet. Et pour finir, et mener à bien notre projet de croissance, nous intégrons la passion de nos métiers et la passion pour l'humain et nos équipes. Générer la motivation, l'envie et la cohésion des équipes est le facteur clef de la réussite !

**Bibliographie**

<b>ATMP</b> Advanced Therapy Medicinal Products	<b>GCP</b> Good Clinical Practices	<b>MTI</b> Médicament De Thérapie Innovante
<b>BPF</b> Bonnes Pratiques De Fabrication	<b>GMP</b> Good Manufacturing Practices	<b>OOS</b> Out Of Specification
<b>BPL</b> Bonnes Pratiques De Laboratoire	<b>GLP</b> Good Laboratory Practices	<b>QTTP</b> Quality Target Product Profile
<b>BPC</b> Bonnes Pratiques Cliniques	<b>IMPD</b> Investigational Medicinal Product Dossier	<b>QMS</b> Quality Management System
<b>CMA</b> Critical Material Attribute	<b>KPI</b> Key Performance Indicator	<b>R&amp;D</b> Recherche Et Développement
<b>CPP</b> Critical Process Parameter	<b>LAL</b> <i>Limulus Amebocyte Lysate</i>	<b>SMQ</b> Système De Management De La Qualité
<b>CQA</b> Critical Quality Attribute	<b>MAT</b> Monocyte Activation Test	
<b>EuGMP</b> European Good Manufacturing Practices		



Garantie de la conformité aux normes et directives

Suivi des paramètres critiques du process à des fins de validation de nettoyage

- STANDARDS :**
- ▶ CGMP-BPF
  - ▶ GAMP5
  - ▶ ASMPE BPE
  - ▶ FDA 21 CFR (part 11, part 210, part 211)

Un interlocuteur unique capable de livrer des projets clés en main

- DATA INTEGRITY :**
- ▶ Audit trail
  - ▶ Journal des alarmes
  - ▶ Journal des événements
  - ▶ Rapports de cycles
  - ▶ Recettes
  - ▶ Gestion des utilisateurs

Ensemble de solutions industrielles réalisées sur-mesure d'après le cahier des charges du client

- SERVICES APRÈS-VENTE :**
- ▶ Mise en service
  - ▶ Qualification
  - ▶ Formation
  - ▶ Service & maintenance

Conception de paniers de lavage spécifiques

Reconstruction des pièces à laver à partir de scan 3D

- PACKAGE DOCUMENTAIRE :**
- ▶ DQ
  - ▶ FDS - SDS - HDS
  - ▶ FAT-SAT
  - ▶ QI/QO/QP
  - ▶ Certificats matières 3.1 ou FDA
  - ▶ Cahier de soudage
  - ▶ Matrice de traçabilité

**Plus qu'un équipementier, notre équipe d'experts dévoués, passionnés et compétents est là pour vous accompagner dans vos projets de maîtrise de la contamination, en intégrant le lavage au cœur de vos procédés.**

Entreprise de conseil, d'ingénierie, de design, de conception et de validation  
Avec 30 ans d'expertise dans les solutions de lavage, nous proposons des systèmes de lavage et de séchage efficaces.  
Tests de nettoyage sur site ou dans notre usine.



by **TECNIPLAST FRANCE**  
[www.iwtpharma.fr](http://www.iwtpharma.fr)



# ACM Pharma, votre partenaire spécialisé en maîtrise de la contamination

Le laboratoire ACM PHARMA intervient dans les phases de développement de vos nouveaux produits ou de contrôle de la production.

Notre laboratoire s'adapte à vos besoins et vous offre un panel de prestations sur-mesure allant de l'analyse des produits à la validation des méthodes, en passant par la formation, l'audit et le conseil.

- Contrôle qualité microbiologique
- Essai de stérilité
- Dosage des endotoxines bactériennes : rFC et LAL
- Identification microbienne
- Biologie moléculaire & Biotesting
- Microbiologie des eaux, air, surfaces
- Activité des biocides et des conservateurs
- Applicabilité / Validation et développement de méthodes
- Titrage microbiologique des antibiotiques



## NOTRE VISION

Être un partenaire fiable et disponible au delà d'une simple relation client-fournisseur.



## NOS MISSIONS

Apporter des solutions techniques et réglementaires durant les différentes phases de développement et de contrôle de vos produits.



## NOS VALEURS

Le sens du service, notre proactivité et l'épanouissement de nos équipes sont des éléments clés de la réussite de vos projets.

**TERANGA**  
GROUPE





**zenon**  
by COPA-DATA



COPA-DATA a développé un Application Set pharma de sa plateforme logicielle zenon®, préconfiguré pour apporter une solution IHM intelligente, optimisée pour la collecte, la gestion et la supervision des données de production pharmaceutique.

Modulaire et interopérable, la plateforme logicielle zenon® de COPA-DATA permet de gérer et superviser les données de production à tous les niveaux : machine, ligne, atelier, usine, multi-sites.

Les fonctionnalités d'acquisition et gestion de données, visualisation et contrôle, analyses et rapports, ingénierie et maintenance sont aisément et entièrement configurables pour chacun de ces niveaux.

zenon® Application Set prend en compte les normes du secteur pharmaceutique (notamment CFR 21 part 11 et BPF annexe 11) et permet un paramétrage adapté aux spécificités des produits, machines, process et environnement logiciel de chaque industriel.

Traçabilité avancée, intégrité des données, suivi de production, amélioration continue des performances... le traitement de chaque donnée de production bénéficie de la robustesse et de la souplesse de zenon® associée à la personnalisation assistée de l'Application Set pharma.

*Rendez-vous sur notre site web  
pour plus d'informations*



**COPADATA**

info.fr@copadata.com

04-38-26-02-14



<https://www.copadata.com/fr/>

