

La Vague

LE MAGAZINE DE LA PHARMA ET DES BIOTECHS

N° 79 | Octobre 2023
Trimestriel

EU GMP Annex 1 (2022) :
Aseptic Process Simulation
(APS). De nouveaux "challenges"
pour l'industrie pharmaceutique ?

Container Closure
Requirements in the
New EU GMP Annex1.

Mise en œuvre
des procédés de
décontamination
en industrie
pharmaceutique.

Améliorer l'efficacité & la
fiabilité de la qualification
AVI : Détermination du
nombre optimal de runs
avec la méthode KNAPP.

Performance environnementale

Maitrise des Procédés &
cycle de vie du produit

Annexe 1

Sommaire

N°79 // Octobre 2023

Édito Recycling Single-Use Technology in the Pharmaceutical Industry	3
Ils ont participé à ce numéro 	4
Billet d'humeur 	5
Actualités A3P Congrès International A3P	7
Actualités A3P Agenda des événements A3P en 2024	10
Réglementaire Ring	12
Annex 1 EU GMP Annex 1 (2022) : Aseptic Process Simulation (APS). De nouveaux "challenges" pour l'industrie pharmaceutique ?	14
Lyo Introduction au procédé de remplissage des systèmes à double chambre (DCS)	20
Bio Nettoyage Mise en œuvre des procédés de décontamination en industrie pharmaceutique.	26
Annex 1 Container Closure Requirements in the New EU GMP Annex 1 - Enabling Compliance with a Holistic Science-Based Approach	34
Endotoxine Comment évaluer le risque pyrogène dans un process pharmaceutique injectable ? Outil d'aide à la décision.....	39
Qualité Améliorer l'efficacité & la fiabilité de la qualification AVI : Détermination du nombre optimal de runs avec la méthode KNAPP.....	43
Bio décontamination Case Study: Effective Sterile Powder Transfer for Parenteral Drug Products	48

La Vague

Revue trimestrielle N° 79 - Octobre 2023
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.

Tirage : 2500 exemplaires
Imprimé sur du papier issu de forêts durables.







Les avantages de l'adhésion A3P

Inscrivez le site* de votre entreprise &

faites bénéficier de toute la base documentaire, à vos collaborateurs !

Depuis votre espace personnalisé sur le site A3P, bénéficiez de tous les **contenus techniques, scientifiques** (supports de conférences et guides), accédez aux **annuaires adhérents et sociétés**, profitez de l'outil de **veille réglementaire**, participez à des **événements privilèges**, utilisez l'**application mobile**, recevez tous les trimestres sur votre bureau la **version papier du magazine La Vague**, ... et faites partie du **Réseau de l'Industrie du propre & stérile** !

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

Toutes les infos sur 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

Samah RINGA - Membre du CA A3P

Advancing Sustainability: Recycling Single-Use Technology in the Pharmaceutical Industry

For several years, and especially since the covid pandemic, the pharmaceutical industry essentially in bioprocesses has been witnessing a significant shift towards single-use technology as an alternative to traditional stainless steel equipment in biomanufacturing.

Indeed, the pharmaceutical industry has been increasingly adopting single-use technology thanks to numerous benefits such as:

- Contamination Risk Reduction: Single-use systems eliminate the risk of cross-contamination between different products or batches on one hand, and provide a sterile, pre-assembled, and pre-sterilized solution, minimizing the risk of contamination on the other hand*
- Flexible capabilities: Single-use systems enable easy scale-up and scale-down of production processes. The size of single-use bags or bioreactors can be adjusted based on the desired batch volume, allowing for flexibility in meeting varying market demands.*
- Time Efficiency: Single-use technology reduces the time required for cleaning, sterilization, and changeover between different production batches.*
- Cost Savings: While the initial investment in single-use technology may be high, the Total Cost of Ownership can be optimized. Single-use systems have no requirements on regular maintenance or cleaning, reducing operating costs.*

As far as environmental considerations are concerned, it's obvious that Single-use technology can reduce water and energy consumption on the pharmaceutical manufacturing site, as well as the generation of wastewater associated with cleaning processes.

However, it generates plastic waste, which is mostly incinerated after use today. It's worth noting that the pharmaceutical industry is exploring and developing circular economy practices related to single-use technology when sorting at the source enables a significant portion of non-contaminated streams to be segregated .

Collaboration among industry stakeholders, providers of single use systems, recyclers, waste management companies, and regulatory bodies is crucial to overcome challenges and ensure the effective implementation of circular economy principles in the pharma sector.

Finally, exploring the economic viability and business opportunities must also be considered to incorporate circular economy principles.

Strengthening collaborative efforts between pharmaceutical companies to massively reach economic scale should encourage establishing collection systems and recycling infrastructure tailored to the specific needs of the pharmaceutical industry.

Merci à nos Contributeurs

Ils ont participé à ce numéro

Robin VAN MECHELEN

EYETEC

Jérémy UDÉ

LEO PHARMA

Rédacteurs de "Améliorer l'efficacité & la fiabilité de la qualification AVI : Détermination du nombre optimal de runs avec la méthode KNAPP"

Process engineer Visual Inspection & CCIT at eyetec. Eyetec accompagne les entreprises pharmaceutiques dans des projets liés à l'inspection visuelle. Eyetec s'adapte à la demande du client, les sujets peuvent être aussi bien la gestion totale d'un projet que des missions comme de l'ingénierie ou de la qualification. Chez eyetec, je suis expert vision sur ces projets et acteur pour la création de protocoles de qualification et validation.

MSAT Process engineer Visual Inspection chez LEO Pharma. Mes expériences majeures sur le process inspection ont porté sur le développement de stratégies de qualifications initiales MVI vs. AVI et périodiques de mireuses automatiques ainsi que sur l'optimisation de recettes vision AVI. Attiré par le partage et l'interrogation sur les pratiques des procédés d'inspection et sur la maîtrise des systèmes de vision, je suis récemment membre du GIC A3P inspection visuelle.

DEREK DUNCAN,
LIGHTHOUSE INSTRUMENTS**Michael EDEY**
PFIZER

Rédacteurs de "Container Closure Requirements in the New EU GMP Annex 1 Enabling Compliance with a Holistic Science-Based Approach."

Dr. Duncan began his career at the Dutch Institute for Atomic & Molecular Physics in Amsterdam. He moved into industry holding Product & Application Development positions. Currently at LIGHTHOUSE since 2003, Dr. Duncan is responsible for developing applications for process monitoring and finished product inspection. These include using headspace analysis for container closure integrity testing, Iyo chamber moisture mapping, and automated media fill inspection.

Michael Edey is a Senior Principal Engineer, Global Technology & Engineering at Pfizer Inc. The role is undertaken as a member of a corporate team with responsibilities for Primary Packaging for the Pfizer Sterile Injectables Network. Michael has a diverse background in Pharmaceuticals with over 25 years' experience in Production Management, Quality Assurance and Technical Leadership. More recently with a global technical role leading CCIT initiatives with an emphasis on quality risk management as part of the application of a holistic science-based approach.

**Edison ZHU**
TOFFLON

Rédacteur de "Introduction au procédé de remplissage des systèmes à double chambre (DCS)."

M. Edison Zhu est un expert en conception de lignes de remplissage stérile au sein du groupe Tofflon. Il est titulaire d'un master de l'INSA Hauts-de-France, spécialisé dans la mécanique et l'énergie. Son domaine de recherche comprend le développement de lignes de remplissage et l'application de nouveaux produits. Il a acquis sa première expérience en matière de conception mécanique et de développement d'équipements chez AVIC Aviation high-technology Co Ltd

Rédacteurs de " Mise en œuvre des procédés de décontamination en industrie pharmaceutique"

Emmanuel BLANC
NOVO NORDISK

Emmanuel travaille depuis 2014 pour le labo pharma danois Novonordisk, il est responsable du programme de bionettoyage et assure, entre autres, l'expertise sur le monitoring environnemental et le comportement aseptique en zones classées.

Marion DUMONT
CHRISTEYNS

Ingénieur technique de formation, Marion est responsable du secteur Nord-Est pour la division Life Sciences de CHRISTEYNS France. Elle travaille sur les thématiques de détergence et de désinfection des équipements et de l'environnement de production.

Audrey FOURCADE-LABELLÉ
LFB

Audrey travaille au sein du LFB Arras, où elle occupe le double poste d'adjoint de validation du nettoyage et du bionettoyage et SME validation du nettoyage et du bionettoyage. Auparavant, elle a occupé différents postes : chargé de qualification/validation, support technique, assurance qualité opérationnel.

Guillaume GARREAU
HALEON

Guillaume occupe le poste de Senior Technologist - SME cleaning pour HALEON, sur le site produisant notamment des médicaments OTC pour soulager la douleur, améliorer la santé respiratoire. 20 ans d'expérience en industries pharma et cosmétique.

Audrey THIERY
DELPHARM

Audrey travaille chez Delpharm, site de fabrication de médicaments spécialisé dans les formes sèches et injectables. Depuis 2018, elle occupe le poste de Responsable du service Injectables aseptiques (répartition poudre et liquide). Auparavant, elle a occupé des postes en production.

Lauriane ZUCHUAT
CORDENPHARMA

Après des débuts en qualité opérationnelle et chargée d'audit, Lauriane a aujourd'hui la responsabilité de l'intégration de nouveaux produits /processus. Elle collabore également avec l'A3P en tant que conférencière et co-responsable du GIC Nettoyage et Bionettoyage.

Rédacteurs de " Comment évaluer le risque pyrogène dans un process pharmaceutique injectable ? Outil d'aide à la décision"

Edouard BARA
ALK

Responsable du laboratoire de Microbiologie sur le site de Vandeuil (51), dédié à la production de traitements d'immunothérapie Allergénique.

Philippe DUTOT
NOVO NORDISK

Spécialiste Assurance de Stérilité sur l'un des sites de Production stratégique du groupe, dédié à la production d'insuline sous différentes formes injectables et situé à Chartres (28).

Sébastien GUILLAUMIN
IPSEN

Responsable analytique sur le site de Développement Pharmaceutique de Dreux (28)

Valérie LE JUEZ
IPSEN

Expert Microbiologie du département Assurance de Stérilité sur le site de production de formes injectables stériles, situé à Signes (83).

Béatrice RÉVEILLAC
TECHNOLOGIE SERVIER

Responsable Assurance de la Stérilité d'une unité de production de biomédicaments injectables sur le site de Gidy (45).

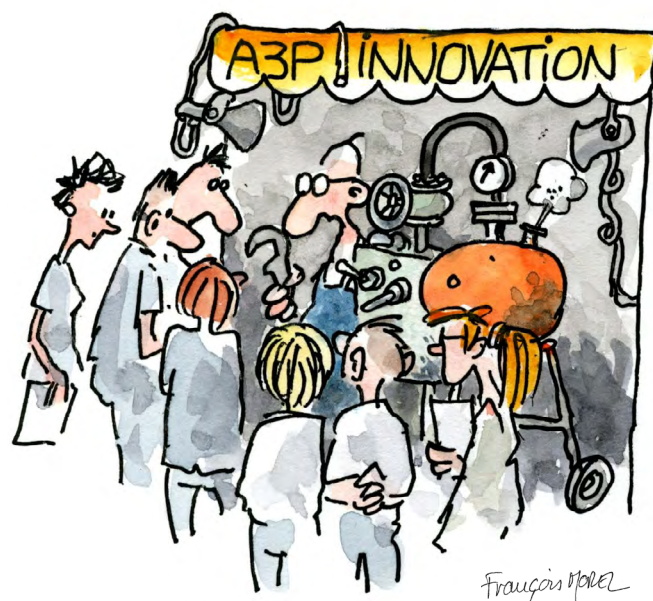
Audrey SCHULTZ
DELPHARM

Responsable Assurance de la stérilité sur le site de production de formes aseptiques liquides et lyophilisées de Saint Rémy sur Avre (28).

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

Billet d'Humeur

Par Anne CASSART - Membre du CA A3P



🧪🔬 C'est l'heure de l'explosion passionnante :

le Congrès A3P s'annonce sur une fusion magique entre la Nouvelle Annexe 1 et le Développement Durable dans le monde palpitant de la pharma industrielle et de la production de médicaments stériles !

Chers aficionados de la Pharma et de la Biotech, vous les inconditionnels des blouses immaculées et les résolveurs d'énigmes de process qualifiés, préparez-vous ! Le Congrès A3P promet de vous servir un cocktail sensationnel : une combinaison électrisante de la Nouvelle Annexe 1 (et oui déjà les premiers retours ! – le "I'll be back" tant attendu) et du Développement Durable, servis avec panache sur une petite boîte de Petri. 🧪🌱 Imaginez un univers où les labos brillent de mille feux et où les industriels (Prod, QA, QC, QP, Engineering, Maintenance, ...) s'éclatent comme jamais à dénicher de nouvelles solutions pour produire mieux, encore plus « propre », moins énergivore et toujours bien documentés pour mieux soigner... Voyez-vous déjà ces experts de demain arborant des seringues éco-conçues et usant de solutions et d'équipements respectueux de la planète ? 🌍🧪

La Nouvelle Annexe 1, c'est comme le film blockbuster du moment... Vous êtes plutôt "Barbie" ou "Oppenheimer" ? Elle fait jaser, suscite l'excitation, et tout le monde se presse pour avoir sa dose d'action ! Qu'est-ce qui nous attend cette fois-ci ? Comment sont appliquées les nouvelles directives pour une qualité pharmaceutique absolument irréprochable ? Imaginez nos experts en mode "mission impossible", prêts à tout donner pour mettre en place les nouvelles normes pour toujours plus de sécurité ! 🌟🌍 Et parlons un peu du Développement Durable ! C'est la période où la science et la planète esquissent enfin un pas de danse épatant à la "La La Land". Plus de rendement, moins de gaspillage et des empreintes carbone qui vont devenir une espèce en voie de disparition. 🌱🌍

Chère.s amie.s, bienvenue au Congrès A3P ! Préparez-vous à être happés dans un tourbillon d'innovations, de discussions brûlantes et de découvertes qui vont vous faire tourner la tête plus vite qu'une centrifugeuse ! 🔥🌱

Rappelez-vous, sous ces blouses immaculées se cachent des esprits curieux et enthousiastes. Alors que la Nouvelle Annexe 1 et le Développement Durable se muent en alchimie, que ces ingrédients magiques forment votre élixir pour un avenir pharmaceutique alliant excellence, performance et respect environnemental ! 🌱🧪

Mais attendez, la fête scientifique est loin d'être terminée ! 🎉

Préparez-vous également pour un moment phare du congrès : l'A3P Human, une rencontre où la science serre la main à l'humanitaire et à la solidarité. Cette année, la Fondation Panzi sera notre invitée, mettant à l'honneur le courage et l'engagement du Dr. Mukwege, le chirurgien qui répare les femmes en République Démocratique du Congo. Projetez-vous dans les dialogues entre producteurs de vaccins et médecins de terrain au contact d'une réalité sur laquelle nous ne pouvons pas fermer les yeux. Les idées et projets vont fusionner avec les émotions et les actions. Le Congrès A3P ne se limite pas à élargir les frontières de la science et du réglementaire, il tisse aussi des liens sociaux, humanitaires et solidaires grâce à des initiatives locales. Revêtez donc vos "Tyveks" du cœur, enfiler vos gants d'humanité et chaussez vos surchaussures de bienveillance, car au Congrès A3P, les liens entre la science et la société sont à la fête.

Alors que la Nouvelle Annexe 1 et le Développement Durable brillent en stars de la scène,

l'A3P Human bat au rythme de la conscience collective. ❤️🌍



5 domaines spécifiques au "Propre et Stérile"



Bonnes Pratiques
de Fabrication (BPF)



Maîtrise de la
contamination



Systèmes
informatisés



Qualification



Process



*Note moyenne donnée par
les stagiaires des sessions
en 2022*

Toutes les infos
en flashant ce code



Actualité

Congrès International A3P



congrès
international

Biarritz // France
October 10, 11 & 12

Process Control: QbD, CPV, Analytical & Statistics

Annex1 GMP Eu: Implementation

Environmental Performance

Conférences

Maitrise des procédés et cycle de vie du produit

🔗 Une démarche intégrée pour la maîtrise du cycle de vie du produit
Par les représentants des GIC A3P : QbD - CPV & Analytique & Statistique

Elodie KEROMNES,
STALLERGENES
Sandrine DUCLOS, VIRBAC
Alain NONN, HUMANIM
Gérald DEFONTENAY,
TERANGA CEBIPHAR
Catherine TUDAL, SOLADIS

🔗 Différences et interactions entre CPV et APR

Représentants des GIC A3P
Qbd & CPV & Analytique &
Statistique

🔗 Quality by Design - A US FDA Perspective

Karyn CAMPBELL
ABBVIE

🔗 Analytical Method Life Cycle Driven by Ruggedness Study

Mourad MELLAL
CATALENT

🔗 Digital QbD-Based Process Development and Control Strategy: Methodologies and Implementation

Ane QUESADA GANUZA
VIRALGEN VECTOR CORE
& **Yash SABHARWAL**
QBDVISION

🔗 Ongoing Analytical Procedure Performance Verification

Phil BORMAN
GSK

Annex1

🔗 A South African journey to Annex 1 realisation: shared perspective from an aseptic manufacturing company

Melinda OTT & Wien PIETERS
ASPEN

🔗 La gestion des APS selon la nouvelle Annexe 1 - Mise sous Control ou Monitoring du Procédé Aseptique

Jérôme WEISZ
NOVO NORDISK &
Pierre DEVAUX
THERAXEL

🔗 Retour d'expérience sterilization indirect contact parts

Patrizia MUSCAS
LILLY

🔗 Contraintes techniques du prélèvement de particules dans l'air. Apport scientifique de l'ISO TR 14644-21 pour répondre à la nouvelle exigence de l'EU GMP Annexe 1 (Point 5.9). Illustration et REX de l'évaluation des performances d'une configuration de monitoring en continu pour une ligne de remplissage sous isolateur

John HARGREAVES
JHAC &
Olivier BROUSTE
AEROLAB

🔗 Echanges autour de la nouvelle Annexe 1 GMP Eu. Point à date sur le processus d'implémentation en France. Discussions autour de plusieurs points d'intérêts recueillis par l'A3P et rencontrés en inspection




Lu-Jie FERRE
ANSM

🔗 Annexe 1 GMP Eu, discussions around several points of interest collected by A3P and encountered during inspections


















Matt DAVIS
TGA

Congrès International A3P

Performance environnementale

 How pharmaceutical factories are reducing their carbon footprint?	Nadia BALDOIN FAMAR
 Réduction de l'empreinte eau sur un site de production d'injectables	Xavier ROQUES & Robinson Luiz MORAIS NOVO NORDISK
 Carbon Net zero commitment and Zero waste ambition, GSK case study	Ilaria Lo PRESTI GSK

17 Ateliers

-  #1 Contamination Control Strategy : comprendre, réaliser, optimiser et utiliser ce document pour mesurer votre performance d'Assurance de Stérilité
-  #2 Aseptic Process Simulation vs attentes de l'EU GMP Annex 1 : défi d'interprétation et d'implémentation
-  #3 Prevention of contamination during aseptic or sterile production: practical case studies 🇬🇧
-  #4 Mise en compliance des procédés de décontamination appliqués aux surfaces à l'intérieur de nos Technologies Barrières en contact indirect avec le produit
-  #5 Annexe1 et maîtrise de la contamination en ZAC. Comment faire le lien entre son programme de Bionettoyage et le Monitoring Environnemental des zones ?
-  #6 Déploiement de la démarche CPV pour un atelier de répartition aseptique
-  #7 Mise en place d'une rétro QbD : challenges, risques ou opportunités ?
Comment les identifier, les maîtriser en relation avec la vérification de procédé en continue (CPV) ?
-  #8 Comment aborder un changement d'échelle en utilisant l'approche QbD ?
-  #9 Sensibilisation aux plans d'expériences (DoE) comme outils efficace pour le QbD
-  #10 AQbD : pour une mise en place pratique et pragmatique
-  #11 La voix vers Zéro Emissions Carbone. Comment l'industrie pharmaceutique peut faire face au défi ?
-  #12 Investigations des non conformités microbiologiques avérées ou supposées en production pharmaceutique
-  #13 CSV efficace et efficiente : méthodes et outils
-  #14 Les eaux pharmaceutiques : Etat de l'art et enjeux futurs
-  #15 Mobiliser ses équipes et ainsi développer l'attractivité et le positionnement de son entreprise dans un contexte tendu
-  #16 LEAN management. Pas de problème = pas d'amélioration. Les outils Lean, l'état d'esprit LEAN et des solutions concrètes pour augmenter les performances
-  #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, production et mise sous forme pharmaceutique



congrès
international

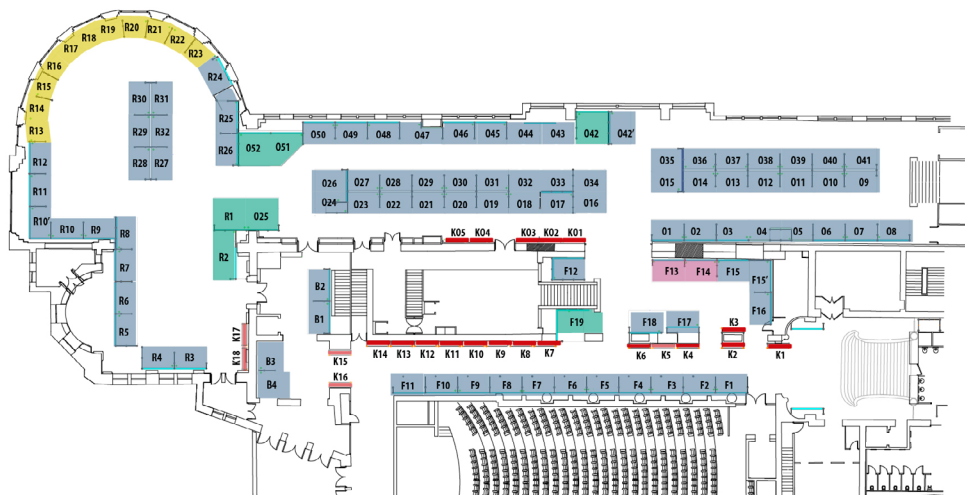
Biarritz // Casino municipal
Mercredi 11 octobre à 7:30
A3 Human Breakfast

Le parcours incroyable du
Dr Denis Mukwege, le chirurgien
gynécologue de renommée
mondiale, prix Nobel de la Paix,
fondateur et directeur médical de
l'hôpital et de la fondation Panzi.

www.a3p.org

+ de 120 exposants

ABC TRANSFER / AEROMETRIK / AKTEHOM / ALBHADES / AMPHENOL ADVANCED SENSORS – KAYE / AMSONIC FRANCE / ASSOCIATES OF CAPE COD / ATRYON / AVN / AZBIL TELSTAR FRANCE / BACCINEX / BATIMPRO / BAUSCH+STRÖBEL / BD / BECKMAN COULTER FRANCE / BIOMÉRIEUX / BIOPHARMA TECHNOLOGIE FRANCE / BWT FRANCE / CARBOGEN AMCIS INNOVATIONS / CARSO LSEHL / CCIT / CHARGEPOINT TECHNOLOGY / CHARLES RIVER LABORATORIES / CHRISTEYNS / CONFORMAT / CONTEC / COPHACLEAN / DEVEA / ECOLAB / ELIS SERVICES / ELLAB / ENDRESS+HAUSER / EREA / EUROFINS BPT FRANCE / FPS FOOD AND PHARMA SYSTEMS / GASPOROX / GETINGE FRANCE / GIVE & TECH / GOMETROLOGIE / GROUPE PRODUCTLIFE / HEX + SAFYR / HOF SONDERANLAGENBAU / HONEYWELL PROCESS SOLUTIONS FRANCE / ILC DOVER / IMA FRANCE / INITIAL / INTERSCIENCE / INTERTEK FRANCE / JBT BOURSIER / JCE BIOTECHNOLOGY / KHUNER / KÖRBER PHARMA / LABORATOIRE HUCKERT'S INTERNATIONAL / LABORATOIRE ICARE / LAPORTE EURO / LIVES INTERNATIONAL / LONZA / LSB LA SALLE BLANCHE / LUCISBIO / MARCHESINI / MERCK / MESA FRANCE / MGA TECHNOLOGIES / NEOCERAM / NEOVIX BIOSCIENCES / NORDTEST / NOVATEK INTERNATIONAL / OPTIMA PHARMA / ORION LIFE SCIENCES / OXY'PHARM / PALL – CYTIVA / PARKER HANNIFIN FRANCE / PARTICLE MEASURING SYSTEMS / PEMFLOW / PFEIFFER VACUUM / PHARMAPLAN / PHARMASEP / PHARMTEC / PMT FRANCE / PQE FRANCE / PROSYS ISOLATOR & CONTAINMENT SYSTEMS / RAUMEDIC / REALCO / ROMACO FRANCE / ROMMELAG / RT2I / SALAMANDERU / SARTORIUS STEDIM BIOTECH / SCHOTT PHARMA / SCHREINER GROUP / SCHÜLKE FRANCE / SGD PHARMA / SGS FRANCE / SIDJI / SKAN / SOFAST / SOLIDFOG TECHNOLOGIES / SPC GROUP / STÄUBLI / STAXS / STERILINE / STERIS LIFE SCIENCES / SWAN / SYMBIOSE ENVIRONNEMENT / SYNEXIN / SYNTEGON TECHNOLOGY / TECHNIPI ENERGIES FRANCE / TECHNOCHIM / TECNIPLAST FRANCE / TEG / TERANGA GROUPE / THERAXEL / TISELAB / VALTRIA / VEOLIA WATER TECHNOLOGIES / WARANET SOLUTIONS / WILCO



Programme & inscription
www.a3p.org





Network | Event | Actuality
Clean & Sterile Industry

THEMES 2024 PROGRAMMES & INSCRIPTION

CCS Analytique
Cosmétique
HVAC **Biotech** Biothérapie
Single **APS** **visuelle** CCIT
Congrès **Lyo** **CCS** Use Forum partenaires
Water ateliers sessions
Visual **Inspection** conférences Systems
Water exposition
Upstream
Microbiologie



www.a3p.org

Rejoignez la
communauté A3P



L'alliance des compétences au service de la qualité

La holding indépendante TERANGA associe la synergie d'un groupe à la flexibilité d'entreprises à taille humaine. Grâce à leurs offres et expériences complémentaires, ACM Pharma, Cebiphar, UPS Consultants et ACD Swiss constituent un groupe leader dédié aux industries de santé et cosmétique.



Votre partenaire expert en développement pharmaceutique et contrôle qualité :

- Contrôle et expertise microbiologiques
- Tests biologiques et biologie moléculaire
- Développement analytique
- Études de stabilité
- Contrôle qualité physico-chimique
- Affaires technico-réglementaires
- Études vétérinaires
- Validation de nettoyage
- Validation qualification des ZAC
- Formation
- Audit et Conseil



Nos sites

- Bureaux commerciaux
- Laboratoires



NOTRE VISION

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



NOS MISSIONS

Apporter des solutions technique 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.





Lancement le 10 octobre
à Biarritz !



PENSEZ ENGAGEMENT DURABLE AVEC CONTEC.



Engagement durable.

Contec relève le défi pour un engagement durable tout en maintenant un environnement stérile, par de petits changements qui s'avèrent nécessaires.

Contec s'engage à utiliser des sources d'énergie alternatives, à réduire le volume des déchets mis en décharge, à utiliser des emballages recyclables et à développer de nouveaux produits innovants fabriqués à partir de produits recyclés.

Pour recevoir une copie de notre rapport RSE 2022, avec des informations sur nos nouvelles ReFIBE lingettes présaturées entièrement fabriquées à partir de bouteilles en plastique recyclées et nos projets pour continuer à agir dans le bon sens pour notre planète - consultez international.contecinc.com/eu/sustainability



Quand le nettoyage est primordial

 **CONTEC**[®]
CLEANROOM

EU GMP Annex 1 (2022) : Aseptic Process Simulation (APS). De nouveaux "challenges" pour l'industrie pharmaceutique ?

Nicolas BOURGEOIS, Sanofi & Julien TRIQUET, CSL Behring

Déjà près de 12 mois que l'Annex 1 "Manufacture of Sterile Medical Products" a été publiée, la date de mise en application de ce texte (25 août 2023) sonne officiellement le départ d'une nouvelle ère pour assister les autorités dans l'application de la réglementation européenne (et même très probablement au-delà de ce périmètre).



Figure 1

Ce nouveau texte apporte sans aucun doute des informations supplémentaires et plus précises. Il tient compte des évolutions technologiques par rapport au texte précédent (version 2007 de l'Annexe 1). Par sa structure et par l'organisation en chapitres distincts, la clarté du texte a été considérablement améliorée.

Néanmoins des questions demeurent sur quelques thèmes dans sa mise en application. Pour cet article, nous souhaitons apporter une réflexion spécifique autour du chapitre 9 et plus précisément sur la partie *Aseptic Process Simulation* (APS) aussi connu sous l'appellation *Media Fill Test* (MFT).

1. Une évolution du texte bien accueillie

Le contenu de l'Annexe 1 a évolué de façon significative quantitativement et qualitativement. Alors que la version précédente couvrait les attentes pour les APS/MFT en 7 sections (7. & 66. A 70.), la dernière version de 2022 comporte environ 5 pages pour 18 sections (9.32 à 9.49).

D'autres exigences sont également visibles dans d'autres chapitres tels que 7.4 Personnel "pour les accès non supervisés", 8.16 pour "la liste des interventions évaluée par analyse de risque et APS", ou le 8.139 concernant les Single Use Systems pour lesquels les opérations critiques comme l'assemblage ou les connexions doivent être vérifiées par APS. Ces développements du texte apportent des précisions, une directive et des principes dont la valeur ajoutée est indéniable.

Les APS sont et resteront très certainement un système de l'Assurance de Stérilité scruté attentivement lors des prochaines inspections. L'objet de cet article est de s'interroger sur les changements apportés et d'évaluer si certains points spécifiques pourraient présenter de nouveaux

Nous vous accompagnons à chaque étape de votre projet.



euofins

BioPharma
Product Testing

www.eurofins.fr/bpt

SalesFR_EBPT@eurofins.com

Interlocuteur unique pour gérer efficacement vos enjeux de contamination microbienne, Eurofins BioPharma Product Testing France vous apporte des solutions complètes.

Nos experts vous accompagnent pour gérer des situations de risque avéré ainsi que pour maîtriser les risques microbiologiques des produits et leur environnement. Nous analysons également les gaz, les eaux, l'air, les surfaces, les filtres, les produits stériles et non stériles. Enfin, nos équipes spécialisées vous proposent tous les services utiles au contrôle, à la qualification et à la bonne certification de vos salles blanches.

Nos laboratoires certifiés BPF (ANSM, ANSES, FDA) et accrédités COFRAC vous accompagnent de la mise en place de votre stratégie de contrôle jusqu'à l'identification des germes environnementaux et le stockage de vos souches.

Vous avez des questions sur une étude de risques microbiologiques ? Vous êtes en pleine validation de l'efficacité bactéricide, fongicide et virucide des produits de désinfection ? Nous sommes à votre écoute pour vous apporter les solutions dont vous avez besoin. Parce que travailler avec nous c'est la garantie d'avoir un partenaire à chaque étape de votre projet.

Offre complète de services de tests GMP

Développement et validation de méthodes • Analyses de Libération de Lots • Analyses des matières premières

Service de Cell Banking • Analyses virologiques • Validation des installations et des processus • Chimie

Biochimie • Biologie moléculaire et cellulaire • Microbiologie • Identification Microbienne

Etudes de stabilité & stockage • Analyses des articles de conditionnement

Offre de service flexible

Fee For Service (FFS)

Full-Time-Equivalent (FTE)

défis lors de leur mise en œuvre, pour les fabricants de produits stériles dont le procédé est aseptique. Le texte apporte les principes essentiels pour préparer et conduire les APS. Toutefois l'APS reste un "challenge" car il s'agit d'un processus complexe, dont les principes doivent être adaptés spécifiquement à la réalité d'un procédé de fabrication. Cette adaptation doit considérer notamment la technologie barrière utilisée, l'organisation de la production (par campagne, en plusieurs équipes...), les composants utilisés dans le process ainsi que d'autres éléments spécifiques qui contribuent à l'assurance de stérilité du procédé de routine. C'est pourquoi la qualité de la documentation développée pour les APS doit être claire, robuste et bien étayée pour assurer un scénario et un déroulement qui répondent aux nombreuses attentes de la réglementation.

2. Une documentation d'APS soignée est essentielle

Si cette documentation associée aux APS est à discrétion de chaque fabricant, il est recommandé d'assurer une comparaison entre le procédé commercial et l'APS/MFT comprenant une analyse de risques incluant la justification de tous les paramètres retenus pour le scénario final de l'exercice de validation. Ainsi une documentation de qualité devrait être constituée de : la procédure site des principes de préparation et de réalisation d'un APS, d'une analyse de risques du process de production (routine versus APS) justifiée, d'un protocole de réalisation de l'APS, d'un dossier de lot adapté et spécifique, d'une documentation validation site type "Master Plan" et d'un rapport permettant de documenter et de s'assurer que les critères d'acceptation de l'APS pour sa validité et sa conformité sont atteints.

3. De nouveaux "challenges" pour la simulation des procédés aseptiques ?

L'APS est un des processus clé démontrant la performance d'un process de production en matière d'assurance de stérilité. La préparation de l'APS et sa mise en œuvre mettent à contribution une grande partie des départements d'un site de production et les principes définis pour son déroulement sont le fruit d'une réflexion collective et multidisciplinaire. Elle consiste à trouver le bon compromis entre conformité réglementaire, niveau d'assurance qualité attendu pour l'APS et niveau de performance industrielle conforme aux attentes de l'entreprise.

Pour cet article, nous avons sélectionné trois sections de l'Annexe 1 issues de la partie APS. Leurs principes selon les interprétations pourraient avoir des conséquences sur l'interprétation réglementaire versus les choix faits par les industriels.

Les trois sections sélectionnées de l'Annexe 1 sont : section 9.36 xii et xiii (APS campaign including duration) ; section 9.38 (Consideration to perform APS after the last batch prior to shutdown) ; section 9.39 (APS for Manual Aseptic Operation).

9.36 xii & xiii : APS campaign

xii. "... the process simulation so that it simulates the risks associated with both the beginning and the end of the campaign and demonstrating that the campaign duration does not pose any risk."

xiii. "The performance of "end of production or campaign APS" may be used as additional assurance or investigative purposes; however, their use should be justified in the CCS and should not replace routine APS. If used, it should be demonstrated that any residual of product does not negatively impact the recovery of any potential microbial contamination" →



Let us protect your valuables

Votre personnel et vos produits sont vos atouts les plus importants. Pour les protéger, laissez-vous aider par les Solutions Barrières de Telstar.

- Isolateurs aseptiques
- Isolateurs de confinement
- Cabines à flux laminaire
- oRABs
- cRABs

Cette section 9.36 dans son ensemble apporte une vraie valeur ajoutée pour élaborer un protocole APS. Les points xii et xiii, les deux derniers de cette section, induisent de potentiels impacts dans la structure des APS, notamment lorsque ceux-ci sont réalisés à l'aide des technologies barrière (principalement isolateurs) dont l'organisation en mode campagne est un principe très répandu.

En considérant les exigences de ces deux points du chapitre 9 dont celle qui consiste à couvrir les interventions et risques associés au début de la campagne, et jusqu'à la fin de campagne : quelle serait une stratégie pertinente de validation initiale et de revalidation périodique de la durée maximum de campagne ?

Une campagne de fabrication commerciale correspond à une série de lots du même produit dans une période établie et validée.

Définition de l'Annexe 1 : "A manufacture of a series of batches of the same product in a given period of time with strict adherence to established and validated control measures".

Dans le cadre d'un APS réalisé sous isolateur, la validation du procédé aseptique doit donner des garanties sur le contenu de l'entière de la campagne à savoir :

- les risques associés au début (éléments stérilisés selon les exigences de la section 5.5 de l'Annexe 1 et/ou décontaminés par VHP) dont les risques correspondant à l'assemblage ou "set-up" ou les réglages de la machine, avant et après le cycle de bio-décontamination ;
- puis la réalisation des interventions (section 9.34 interventions inhérentes & correctives, de façon représentative et selon leur niveau de risque) ;
- jusqu'aux opérations de fin de campagne ;
- et ceci en démontrant que la durée ne pose pas de risque spécifique pour le procédé aseptique.

Une des questions que nous nous posons est celle d'une interprétation possible de la nécessité de conduire chaque APS à la durée maximale de campagne pour une technologie barrière de type isolateur ?

Les isolateurs étant conçus pour présenter le niveau maximum d'Assurance de Stérilité pendant les opérations et étant destinés à fonctionner en mode campagne, il serait dommage de perdre un avantage compétitif du fait de l'utilisation d'une technologie barrière plus performante que d'autres sur le plan de l'Assurance de Stérilité.

La répétition d'APS qui seraient réalisées selon la durée maximum de campagne pourrait avoir des conséquences importantes sur l'immobilisation des machines de remplissage pour la réalisation de ces APS (sur des durées de campagnes de plusieurs semaines par exemple) et donc sur les volumes de production de médicaments stériles, allant jusqu'à impacter leur disponibilité pour les patients. Tout consiste à bien évaluer les enjeux industriels versus le niveau de qualité requis.

4. Comment répondre au mieux à ce challenge ?

Assurément le nombre d'options possibles ou les avis sur le sujet sont multiples. L'utilisation du Quality Risk Management (QRM), principe majeur présent dès l'introduction de l'Annexe 1, est un outil précieux qu'il est recommandé d'utiliser dans notre cas.

D'abord, l'objectif et le contexte pour lequel est réalisé l'APS pourrait être pris en compte : **validation initiale ou revalidation périodique ?**

- **Dans le cas d'une validation initiale** (cas d'une nouvelle ligne par exemple) : du fait de l'absence de données historiques sur le process aseptique, par principe les trois APS de la durée de campagne maximum définie en routine (= nombre maximum d'équipes/shifts) seraient nécessaires.

Cet APS comprendrait chacune des opérations réalisées lors du démarrage du lot, les interventions inhérentes et correctives avec une justification de leur représentativité (en nombre) couvrant les pratiques et besoins associés au nombre de lots maximum

autorisés dans la campagne.

- **Pour une revalidation périodique** (tous les 6 mois) : la nature de la technologie barrière ainsi que sa performance historique et démontrée en matière d'Assurance de Stérilité sont des facteurs qui pourraient être pris en compte pour assurer d'une part un APS robuste dans sa conception, tout en ne pénalisant pas significativement la performance industrielle en réalisant systématiquement un APS de durée de campagne maximale tous les 6 mois, d'autre part.

Il est sans aucun doute possible, par exemple, de préparer un scénario APS pour les isolateurs qui couvrent les risques associés au début de lot, au nombre d'interventions à l'échelle d'une campagne et donc d'assurer un cas défavorable de revalidation avec une durée de remplissage suffisante sans toutefois être la durée maximale de campagne à chacune des réalisations.

La revalidation avec une durée maximale de campagne ferait l'objet d'une requalification périodique. Cette fréquence serait définie et documentée dans la CCS puis serait basée sur des données historiques objectives traduisant la performance du process aseptique sur le plan de l'Assurance de Stérilité. Finalement, une fréquence minimale de revalidation périodique de la durée maximale de campagne serait définie et obligatoire, quelle que soit la performance historique du process en question.

Ce sujet mérite sans aucun doute un travail de fond et des recommandations concertées entre industriels et autorités de santé pour clarifier les pratiques de validation sur ce point.

9.38 "Consideration should be given to performing an APS after the last batch prior to shut down, before long period of inactivity or before and decommissioning or relocation of a line."

L'Annexe 1-9.38 avance un principe logique ; le mot "consideration" est adapté dans cette section 9.38. Toutefois, son interprétation induit un risque associé aux différentes situations décrites dans la même phrase :

- "Before decommissioning or relocation of a line", dans ces situations la réalisation d'APS semble être incontournable et être une exigence systématique.
- "Prior to shut-down or long period of inactivity" sont des situations pour lesquelles le terme « consideration » prend tout son sens et qui nécessitent en fonction des circonstances une décision justifiée et documentée faisant suite à une analyse de risques quant à la situation spécifique en question. Il est donc important que cette section de l'Annex 1 soit appliquée en fonction du contexte en utilisant les principes du QRM.
- Pour cette section, le contexte de production et le risque associé peuvent conduire à des exigences différentes de réalisation d'un APS. Pour cette section l'utilisation de QRM prend tout son sens.

9.39 "Where manual (e.g; aseptic compounding or filling) occurs, each type of container, container closure and equipment train should be initially validated with each operator participating in 3 consecutive successful APS and revalidated with one APS approximately every 6 months ..."

Dans son principe fondamental, cette section semble relever du bon sens pour la maîtrise et la gestion du risque ! Néanmoins, cela reste une nouveauté réglementaire d'avoir une adaptation de cette fréquence de revalidation/qualification des opérateurs en fonction du type de procédé aseptique.

Dans le cas présent, le type de technologie (par exemple, technologie barrière) est-il pris en compte dans l'établissement de cette fréquence ? Cette exigence s'applique-t-elle de la même façon pour un procédé aseptique manuel réalisé sans barrière physique ou réalisée sous isolateur ou utilisant un "system clos" ? Comment la robustesse de la conception du procédé (par exemple utilisant un isolateur ou un system clos, ...), "son design" ainsi que sa stratégie de validation/qualification sont-ils pris en considération vis-à-vis de l'impact potentiel direct que peut avoir un opérateur sur les opérations critiques ?

Pour un procédé manuel qui peut être une formulation ou un procédé

→

vrac, ne devrait-on pas tenir compte du design du procédé et notamment du type de technologie barrière utilisé (par exemple un isolateur ou un système clos) pour définir selon une analyse de risque, la fréquence de requalification des opérateurs? Le cas contraire ne serait-il pas contre-productif par rapport aux principes supportés par l'Annex 1 ? A savoir choisir le meilleur design possible, une gestion du risque adaptée, une exécution supportée par des procédures robustes, un personnel qualifié et un process monitoring qui démontre une performance continue au niveau attendu ?

Conclusion

Comme souvent en matière d'assurance de stérilité, les nuances d'interprétation induisent des impacts parfois majeurs. L'APS en est, sur quelques points, un exemple qui a été pris dans cet article. Une nouvelle version de la réglementation est arrivée. Elle apporte sans ambiguïté beaucoup de clarté et de valeur ajoutée et son interprétation est en voie de se faire. Il est encore temps de poser des questions, de réfléchir et surtout d'apporter des éléments pour appliquer de façon pragmatique et cette nouvelle réglementation en se basant sur la connaissance des procédés. Et ainsi garantir à nos patients des médicaments stériles de grande qualité et issus d'une production industrielle compétitive.



skan

ebeam

Annex 1 and GMP compliant transfer technology for pre-sterilized RTU components

The ebeam technology transfers ready-to-use (RTU) pre-sterilized syringes, vials and more inside an aseptic isolator/ RABS with a Grade A area.

Three electron beam emitters surround the RTU component in a tunnel to ensure rapid and reliable 6 log surface decontamination using electron energy.

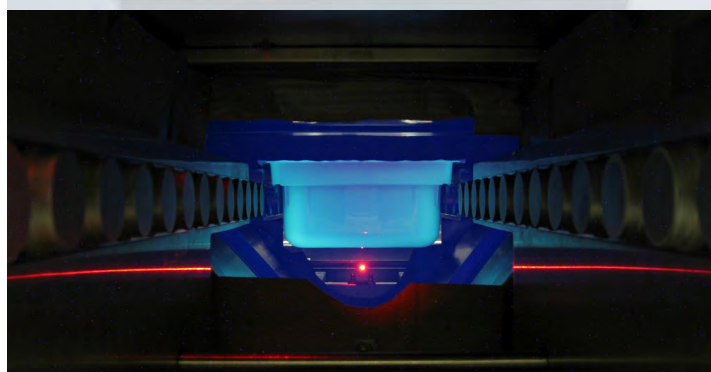
The advantages of this technology include:

- Reliable, reproducible and validatable RTU component surface decontamination
- Rapid, continuous transfer embedded in a compact design
- Easy qualification and validation by a specialist and yourself
- Low maintenance costs
- Significant reduction in operational costs
- Very high acceptance by FDA and other inspection agencies
- Compliance with Annex 1



skan.com

Contact us for more information



TRAITEMENT DES EAUX PHARMACEUTIQUES ET BIOTECH

SYSTÈMES, SOLUTIONS ET SERVICES
EN CRITICAL UTILITIES : L'EAU ULTRA PURE
EN TOUTE CONFIANCE



Eau purifiée, EPPI chaude ou froide, vapeur pure et contrôle microbiologique, les eaux pharmaceutiques sont soumises à de très hautes exigences en termes de qualité. Elles doivent se conformer aux différentes pharmacopées, ce qui requiert des solutions sur mesure selon les contraintes de chaque site de production.

Dans ce cadre très exigeant, les industriels doivent relever le défi de la qualité continue et de la sécurité à toutes les étapes.

BWT Pharma & Biotech France vous accompagne pour produire, stocker et distribuer des eaux spécifiquement adaptées aux besoins dans les critical utilities avec une chaîne de valeur globale aux compétences expertes et dédiées en automatisme, métrologie, qualification et service.

RETROUVEZ-NOUS AU STAND 042

 **congrès**
international

Biarritz // France
10/ 11/ 12 octobre 2023

bwt-pharma.com

Introduction au procédé de remplissage des systèmes à double chambre (DCS).

Par Edison Zhu - Pharmtec - Tofflon

Dans le domaine des produits injectables, notamment biologiques, la proportion de produits lyophilisés est de plus en plus importante ces dernières années. En effet, les médicaments biologiques, tels que les anticorps monoclonaux et les vaccins sont d'avantage présents dans l'industrie pharmaceutique actuelle. La lyophilisation étant souvent utilisée pour stabiliser des produits sensibles à la température, ce qui contribue à la croissance de la lyophilisation.



Bien que le flacon soit d'emploi courant, le système à double chambre devient progressivement plus populaire et permet des conditions d'administration plus fiables, ce qui fonde un réel avantage déterminant pour le patient.

Le système à double chambre est susceptible de devenir à l'avenir le premier choix dans le domaine des injectables auto-administrables

1. Concept de base

Pour certains médicaments injectables, en particulier les produits protéiques, l'eau augmente l'instabilité physico-chimique du produit. Afin d'empêcher la protéolyse ou d'autres réactions indésirables, il est nécessaire d'éliminer autant d'eau que possible de ces médicaments.

À l'heure actuelle, la technologie de lyophilisation est la méthode de séchage la plus largement utilisée dans le monde. Dans son conditionnement primaire, le médicament aqueux est congelé en dessous du point de congélation, puis le système est mis sous vide pour sublimer directement la glace à l'état solide vers l'état gazeux (sans passer par l'état liquide), éliminant ainsi l'eau du réactif. Aujourd'hui, deux systèmes différents peuvent faire office de conditionnement primaire : le flacon et le système à double chambre (ou en anglais DCS = *Dual Chamber System*).

Qu'il s'agisse de flacons ou de système à double chambre, il est nécessaire d'ajouter du diluant avant l'injection. Ce processus est appelé reconstitution. Etant une opération manuelle effectuée par l'homme, ce processus comporte donc des incertitudes. C'est à ce niveau que le système double chambre se diffère du système flacon.



a. Flacon

Un produit lyophilisé en flacon signifie qu'il est stocké séparément du diluant. Actuellement, il existe deux manières de stocker le diluant :

- dans des flacons
- dans des seringues pré-remplies (*Pre-Filled Syringe* ou PFS).

Lorsqu'un diluant est disposé dans un flacon, il est nécessaire de prélever celui-ci avec une seringue, puis de le verser dans un flacon contenant le produit lyophilisé à reconstituer. Une fois le produit mélangé, celui-ci doit être retiré du flacon par la seringue prévue pour l'injection.

Lorsqu'un diluant est préalablement prévu dans une seringue pré-remplie (PFS), il est relativement plus simple à utiliser. Il réduit les étapes de prélèvement du diluant, l'opérateur n'a qu'à injecter le diluant dans le flacon contenant le produit lyophilisé puis prélever le mélange pour l'utiliser.

Ces deux méthodes de reconstitution présentent des inconvénients. Premièrement, lorsque l'aiguille de la seringue est insérée dans le flacon, des particules peuvent être coupées du bouchon et tomber dans la seringue, pouvant ainsi pénétrer dans le corps du patient et nuire à sa santé physique. Un autre point est que le médicament doit généralement être sur-rempli de 20% ou plus, pour s'assurer que la dose exacte est aspirée dans la seringue, ce qui entraîne une augmentation du coût du médicament.

D'une manière générale, les multiples étapes deviennent très exigeantes pour l'utilisateur, nécessitant certaines compétences pour obtenir le bon dosage.

b. Système à double chambre (Dual chamber system DCS)

Un système à double chambre est un système dans lequel le produit lyophilisé et le diluant sont stockés dans deux chambres d'un même récipient, les deux chambres sont séparées par un bouchon en caoutchouc. Il existe aujourd'hui sur le marché deux types de conteneurs à double chambre, la seringue à double chambre et la cartouche à double chambre. (Figure 1)

Prenons l'exemple de la seringue à double chambre, lors de son utilisation, l'utilisateur n'a qu'à pousser la tige de la seringue et la pression appliquée sur le bouchon entre les deux chambres permet l'ouverture d'un bypass le long de la paroi entre les deux chambres. Le diluant s'écoule le long du bypass dans la chambre du produit lyophilisé et permet le mélange.

Étant donné que toutes les substances sont pré-remplies, le système à double chambre réduit le remplissage excessif et le risque de contamination. De plus, le système à double chambre réduit également le risque d'erreurs de médication en éliminant l'utilisation de plusieurs flacons. La reconstitution facile et les avantages cités apportent une grande commodité aux patients. De fait, le système à double chambre devient un meilleur choix dans les situations d'auto-administration et d'urgence.

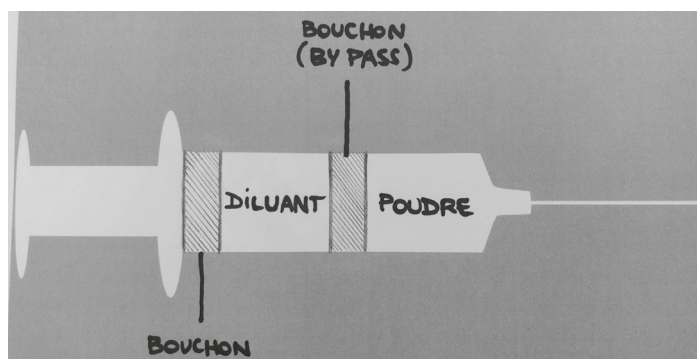


Figure 1 : Système à double chambre, DCS (Dual Chamber System)

2. Processus de remplissage du système à double chambre prêt à l'emploi

Le remplissage et la lyophilisation des flacons sont différents du remplissage et de la lyophilisation du système DCS. La technologie de remplissage et de lyophilisation des flacons est relativement mature : lavage, dépyrogénéation, remplissage, pré-bouchage, chargement des flacons dans le lyophilisateur, puis lyophilisation. (Figure 2)



Figure 2 : Procédé de Remplissage et de Lyophilisation des flacons prêt à l'emploi

Dans l'ensemble du processus, quel que soit le type de système de barrière (oRABS, cRABS ou isolateur) utilisé, les technologies de transfert du matériel ont fait leurs preuves sur le marché depuis de nombreuses années. Cela concerne le produit ou le principe actif (via tuyauterie fermée, porte DPTE ou port SART), les bouchons élastomères et les capsules (via porte DPTE ou par sas en double sachets).

Néanmoins, les choses sont différentes pour le système à double chambre. Contrairement à un flacon qui présente une grande surface de contact pour la lyophilisation, la seringue à double chambre dispose d'une surface de contact plus petite et ses composants sont plus complexes. Par exemple, pour que le bouchon glisse en douceur, des composants siliconés sont utilisés. Par conséquent, l'interaction entre le silicone et les médicaments doit être prise en considération dans le processus de développement.

Il est important de souligner que la seringue à double chambre ne peut pas se tenir sur l'étagère d'un lyophilisateur comme un flacon et doit s'appuyer sur des supports. Cela conduit à la limitation de la conduction thermique pendant le processus de lyophilisation et à compter d'avantage sur la convection et le rayonnement. En conséquence, le cycle de la lyophilisation est différent.

En coopération avec des sociétés pharmaceutiques, Tofflon a mené de nombreuses expériences basées sur des médicaments afin d'étudier l'impact de différentes formes de supports de seringues sur le processus de remplissage et de lyophilisation.

Ces tests portent sur des médicaments psychotropes. L'objectif était d'étudier l'impact des supports sur le processus de remplissage et de lyophilisation. Du fait que les seringues à double chambre ne peuvent pas tenir seules sur les étagères d'un lyophilisateur, il était nécessaire d'avoir un support pour les maintenir et il semblait inévitable d'étudier l'impact des différents types de supports sur le processus de production.

a. Expérience A

Seringues DCS lyophilisées en Tub

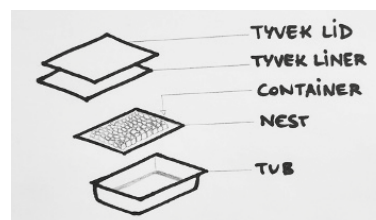


Figure 3 : Conditionnement d'un système double chambre prêt à l'emploi

Avec l'utilisation d'une seringue double chambre prête à l'emploi, il est possible d'envisager le processus de remplissage et de lyophilisation directement dans son format de conditionnement final, c'est-à-dire de pousser le "tub" rempli de seringues DCS dans le lyophilisateur. (Fig. 3)

Le processus de remplissage est similaire au remplissage de seringues pré-remplies, avec le processus de lyophilisation ajouté au milieu et une deuxième étape de remplissage après la lyophilisation. (Figure 4)

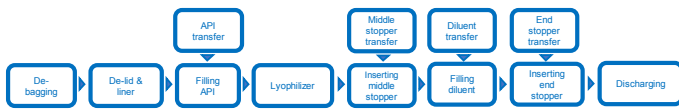


Figure 4 : Procédé de remplissage et de lyophilisation des seringues DCS en Tub



Figure 5 : Seringues après lyophilisation

Toutes les étapes du produit DCS sont connues et vérifiées à l'usine, y compris l'introduction du principe actif et le transfert de matériel. L'inconvénient est également évident, puisque les tubs sont généralement en polyéthylène, un matériau à la conductivité thermique mauvaise pouvant nécessiter un cycle de lyophilisation plus long.

b. Expérience B

Seringues double chambre lyophilisées sur support à trous

Le cycle de lyophilisation de l'expérience A étant long, il était intéressant de chercher une solution pour remplacer le tub et le nest et pouvoir juger si le cycle de lyophilisation pouvait être réduit. L'ensemble du processus doit être effectué dans un système de barrière, normalement dans un isolateur malgré de fortes contraintes pour le transfert de matériel et le fonctionnement. Dans cette expérience, un support en acier inoxydable, adapté à l'utilisation en conditions aseptiques, a été spécialement conçu avec des trous permettant d'accueillir les seringues. Ce support permet lors de la lyophilisation une meilleure conductivité thermique. (Figure 6)



Figure 6 : Support percé

Après le remplissage, le nest contenant les seringues DCS est sorti du tub et placé dans le support en inox, puis chargé dans le lyophilisateur. Vous pourrez observer le processus de remplissage et de lyophilisation des seringues DCS avec support dédié. (Figure 7)

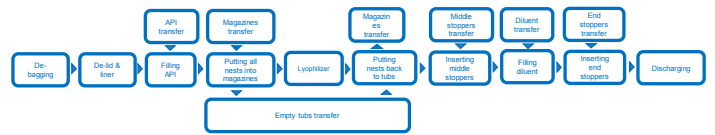


Figure 7 : Procédé de remplissage et de lyophilisation des seringues double chambre avec support dédié

Il a été observé qu'à l'issue des tests, la poudre lyophilisée ne présentait pas d'affaissement et la teneur en humidité se situait dans la plage qualifiée. Il n'y avait également pas de poudre dans la chambre de dilution. Ces éléments ont permis de conclure que ce procédé produisait un résultat satisfaisant, comparé au procédé avec le nest. (Figure 8)

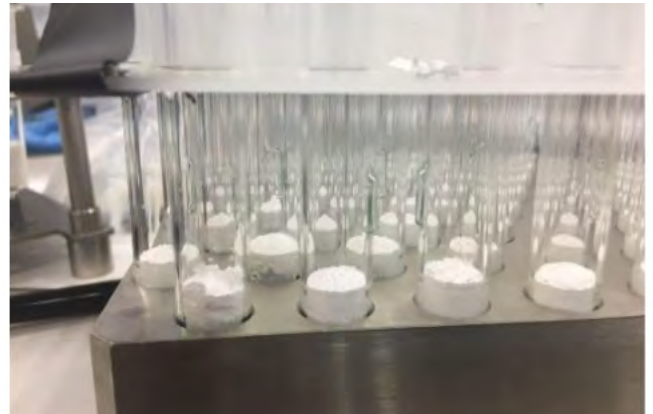


Figure 8 : Résultat du procédé de lyophilisation des seringues double chambre en support percé

En comparaison au procédé de l'expérience A, il faut considérer deux étapes supplémentaires : le transfert des supports en inox et le transfert des tubs vides. Ces étapes doivent être effectuées dans un environnement stérile, ce qui augmente la surface du système de barrière. De plus, en raison de la structure à trous ouverts des supports en inox, il est nécessaire de prévoir un procédé adapté au nettoyage et à la stérilisation du support.

c. Expérience C

Seringues à chambre double lyophilisées dans des manchons



Figure 9: Support manchon

Afin de réduire la perte d'énergie dans le processus de conduction thermique, un autre support a été conçu. Il se présente sous la forme d'un manchon avec une épaisseur de paroi plus mince. Ce type de manchon n'est pas en forme cylindrique traditionnelle : son diamètre inférieur est plus grand pour augmenter la surface de contact entre la partie basse du manchon et l'étagère du lyophilisateur. Cela empêche le basculement des seringues lors de leur chargement. La hauteur du manchon est suffisante pour garantir la bonne tenue des seringues. (Figure 9)

Tout comme avec le procédé du support à trous, il est nécessaire de



retirer les tubs et les seringues du nest après le remplissage, puis de transférer les seringues dans les manchons. (Figure 10)

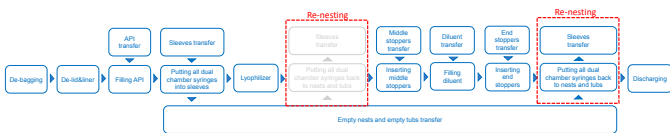


Figure 10 : Procédé de remplissage et lyophilisation des seringues double chambre en support manchon

C'est à l'issue de ce processus, que la seringue DCS est complètement fermée par les bouchons (stoppers). La remise des seringues dans le nest ("Re-Nesting" en anglais) peut être réalisé après la lyophilisation ou à la fin du procédé.

A la fin du test de lyophilisation, les résultats se sont révélés positifs : pas d'effondrement de l'apparence du produit, la teneur en humidité satisfaisante et aucune trace de poudre dans la chambre de dilution. (Figure 11)

En comparaison avec l'expérience B, l'ensemble du processus de lyophilisation est beaucoup plus court. Ensuite, il est possible de placer l'étape de remise en nest à la fin du processus (après la fermeture complète de la seringue). Cela peut raccourcir le temps d'exposition à l'environnement et réduire les espaces en classe A, car le re-nesting peut être effectué à l'extérieur de la classe A. Enfin, le manchon peut être nettoyé et stérilisé à l'aide de la laveuse à flacons et du tunnel de dépyrogénéation. La laveuse et le tunnel peuvent être directement connectés à la ligne de remplissage afin d'obtenir une automatisation complète de la ligne.

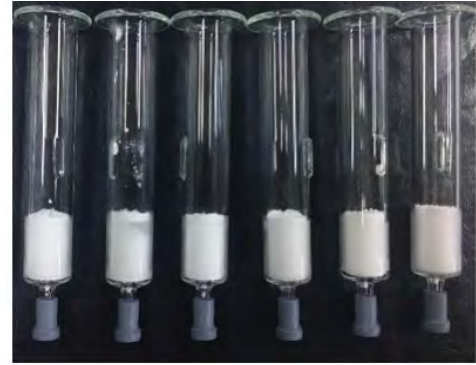


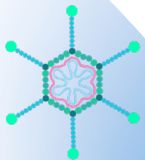
Figure 11 : Résultat de la lyophilisation des seringues DCS avec support en manchon manchon

En raison des matériaux et des formes des différents supports, leurs effets de conductivité thermique sont également différents. Les tubs et les supports à trous de grandes tailles et rectangulaires, ils peuvent être disposés régulièrement sur les étagères du lyophilisateur. En revanche, les manchons sont cylindriques et peuvent être disposés en quinconce sur les étagères. En d'autres termes, il est possible de placer plus de seringues sur la même étagère en utilisant les manchons comme supports.

A travers l'essai de ces trois différents types de support et en fonction de l'effet du cycle de lyophilisation et du taux d'occupation des étagères du lyophilisateur, la solution du support manchon est plus avantageuse que les deux autres supports testés notamment pour les produits difficiles à **lyophiliser**.

Cependant, à en juger par la complexité du processus de remplissage et le défi du système de barrière, la lyophilisation directe en tub est

→



Adenovirus type 5

Expert de la biodécontamination

Nouveau Phileas® Control² : contrôlez vos DSVa en log₁₀ 6 de manière fiable et sécurisée



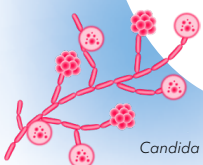
- Sondes H₂O₂, température et humidité intégrées
- Utilisation optimale du biocide (2 bidons)
 - Automate industriel Siemens
 - Intégration et sécurisation des données de traçabilité du biocide par lecture automatique
- Protocoles de communication des données compatibles tous environnements



Pseudomonas aeruginosa



Aspergillus brasiliensis



Candida albicans



- devea-environnement.com
- +33 (0)2 40 57 07 40
- PA du Bois de la Noue
44360 St-Étienne-de-Montluc
- puminski@devea-environnement.com

préférable au support à trous et au support manchon pour les produits plus faciles à lyophiliser.

d. Expérience D

Remplissage direct de poudre lyophilisée



Figure 12 : Procédé de remplissage directe des poudres lyophilisées

Bien que les procédés de lyophilisation mentionnés ci-dessus soient tous réalisables, ils comportent tous des contraintes, car la nature du produit lui-même affecte l'effet de la lyophilisation. En d'autres termes, certains produits sont faciles et d'autres sont difficiles à lyophiliser.

Un grand nombre de tests de lyophilisation ont permis de constater que certaines combinaisons de produit et de support sont sensibles, générant un "design-space" réduit. Par conséquent, la teneur en eau dépassait parfois la norme.

Des approches alternatives peuvent cependant être mises en place pour mieux gérer l'humidité dans le processus de remplissage et de lyophilisation.

En premier lieu, il faut utiliser le procédé de lyophilisation en vrac; ensuite un isolateur process pour permettre la maîtrise de la température et l'humidité de l'environnement. Après la lyophilisation, le remplissage de la poudre et le scellage des contenants doivent être

réalisés dès que possible, afin de minimiser le temps d'exposition de la poudre.

Concernant le remplissage, il existe deux voies de procédé : le remplissage de poudre en vrac et le remplissage de poudre en forme de sphères ou de blocs.

La poudre en vrac a des particules « libres », tandis que les blocs et les sphères de poudre sont plus solides, un peu comme de la craie. Les différentes formes nécessitent différents types de préparation et différentes méthodes de dosage.

Dans tous les cas, si la poudre est directement versée dans la seringue, le processus global est similaire au remplissage de poudre en flacon, et il existe des technologies prêtes à l'emploi pour le transfert aseptique de poudre, de bouchons et de diluant. (Figure 12)

S'il s'agit de remplir des blocs ou des sphères de poudre, les autres étapes du processus sont similaires à celles du remplissage de la poudre en vrac, mais la méthode de remplissage doit être soigneusement étudiée. Lors du remplissage, il faut maintenir l'intégrité des blocs et des sphères de poudre, sous peine d'entraîner un dosage insuffisant ou un gaspillage du produit et une perte économique.

Le remplissage direct de poudre permet une lyophilisation beaucoup plus simple par rapport aux méthodes mentionnées ci-dessus.

En effet le remplissage direct de poudre permet d'éviter que la seringue DCS n'entre dans le lyophilisateur et d'éviter également la perte calorifique causée par le support de la seringue (pendant la phase de refroidissement du produit, la phase de chauffage et la phase de sublimation). Il évite aussi l'étape où la seringue est introduite dans le support.

Néanmoins, cela pose un plus grand défi au processus de remplissage.

LIFE SCIENCES MANUFACTURING AT THE SPEED YOU NEED

Explore the new Honeywell Manufacturing Excellence Platform—a modular approach that fits your operations to digitize, visualize, and manage real-time production, quality and compliance in one place.



Honeywell

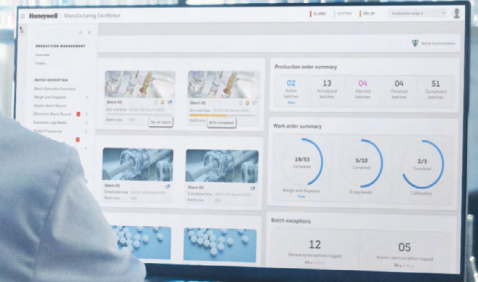




Figure 13 : Flacon double chambre

3. Extensions & marché

Les systèmes à double chambre comprennent des flacons, des seringues et des cartouches. Bien qu'il soit encore peu commun, le système DCS a toujours sa place sur le marché. Par exemple, Pfizer a choisi de conditionner certains agents anti-inflammatoires en flacons DCS. (Figure 13)

Contrairement aux seringues et aux cartouches qui ont une forme de cylindre, les flacons DCS ont des chambres supérieures et inférieures distinctes. La chambre inférieure conserve le produit lyophilisé dans une atmosphère qui peut être inertée. Un bouchon au milieu permet de séparer les deux chambres. La chambre supérieure contient le diluant. Le flacon est fermé par un bouchon supérieur et un capuchon en plastique.

Lors de l'utilisation, l'opérateur appuie d'abord sur le capuchon en plastique. La pression pousse le bouchon central directement dans la chambre inférieure ouvrant un canal et reconstituant ainsi le diluant avec le produit lyophilisé. Ensuite, l'opérateur retire une petite languette recouvrant le centre du bouchon supérieur, insère une seringue et prélève le mélange.

Face aux flacons traditionnels, les flacons à double chambre offrent des conditions de reconstitution in situ. Mais en comparaison à la seringue à double chambre, celle-ci nécessite toujours une seringue supplémentaire pour prélever le mélange et n'évite pas le problème de l'aiguille coupant le bouchon en caoutchouc.

Actuellement, le système à double chambre est principalement utilisé pour conditionner des médicaments pour des traitements auto-administrés telle que l'hémophilie, la schizophrénie, le diabète, la dysfonction érectile, l'endométriose et la puberté précoce. La taille du marché mondial de la seringue à double chambre était de 131 millions USD en 2020, et passant à 191,3 millions USD en 2022. La taille du marché du système à double chambre augmente régulièrement poussée par la croissance en biotech et en produits lyophilisés. La taille du marché devrait atteindre d'après la projection 414,4 millions USD en 2029.

4. Conclusion & avenir

Nous avons effectué des tests approfondis avec une variété de produits médicamenteux, pour chaque méthode de lyophilisation de la seringue à double chambre. Grâce à ces essais, nous avons constaté qu'il n'y a pas de solution tout usage. Des médicaments différents nécessitent des méthodes différentes.

Toute méthode peut rencontrer des échecs de lyophilisation ou des étapes de production non automatisables. Nous devons tenir compte de nombreux aspects tels que les caractéristiques du médicament, la surface du système de barrière, le nettoyage et la stérilisation des matériaux et la conformité des opérations dans le processus

de production. Ces éléments ne peuvent pas être traités par une seule société pharmaceutique ou un seul fabricant d'équipements pharmaceutiques, mais nécessitent une recherche conjointe par différentes parties prenantes afin d'améliorer le processus.

Du point de vue de Tofflon, le risque dans l'utilisation de flacons traditionnels est plutôt concentré sur l'étape d'administration du médicament, ce qui équivaut à laisser le risque au personnel médical ou aux patients.

Le risque du système à double chambre est à l'inverse concentré au stade du développement et de la production du médicament, laissant le risque au fabricant équipementier et aux sociétés pharmaceutiques.

Dans le domaine de l'auto-administration et de la médecine d'urgence, les scénarios d'utilisation pratique rendent le système à double chambre plus approprié que les flacons.

Dans un avenir proche, à mesure que le procédé de production du système à double chambre deviendra plus mature, il remplacera éventuellement les flacons.

References

- [1] Joerg Zimmermann. Comparing Lyophilization in Vials and Dual-Chamber Systems. <https://www.pharmtech.com/view/comparing-lyophilization-vials-and-dual-chamber-systems>
- [2] Vetter. Vetter dual-chamber technology. <https://www.pharmtech.com/view/vetter-dual-chamber-technology>
- [3] Joerg Zimmermann. The lyophilization process in a vial versus dual-chamber syringe: What's different? What's the same? <https://www.youtube.com/watch?v=Zgs-N5fHUao>
- [4] Pfizer Hospital US. <https://www.pfizerhospitalus.com/products/solu-cortef>
- [5] Double-chamber vials. <http://pharmamaterials.com/gerresheimer-tublar-glass-vials/>
- [6] Marketsandmarkets. Dual Chamber Pre-filled Syringes Market. <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/dual-chamber-pre-filled-syringes-market-132336702.html>
- [7] MarketWatch. 2023 Double Chamber Prefilled Syringes Market Size and Gross Margin with [91 Pages] till 2030 | Report by Absolute Reports. <https://www.marketwatch.com/press-release/2023-double-chamber-pre-filled-syringes-market-size-and-gross-margin-with-91-pages-till-2030-report-by-absolute-reports-2023-04-27>
- [8] The Zigverve Team. Examining the Mind: What Are the Top 3 Risk Factors That Can Lead to Drug Abuse? <https://zigverve.com/health/addictions/examining-the-mind-what-are-the-top-3-risk-factors-that-can-lead-to-drug-abuse/>

Glossaire & abréviations

DCS	Dual Chamber System
PFS	Pre-Filled Syringe
oRABS	open Restricted Access Barrier System
cRABS	closed Restricted Access Barrier System
USD	United States Dollar

Mise en œuvre des procédés de décontamination en industrie pharmaceutique.

Par Emmanuel BLANC - Novo Nordisk, Marion DUMONT - CHRISTEYNS, Audrey FOURCADE-LABELLÉ - LFB, Guillaume GARREAU - HALEON, Audrey THIERY - DELPHARM & Lauriane ZUCHUAT - CORDENPHARMA

Cet article est issu des retours d'expériences des membres du GIC nettoyage de l'A3P et a pour objectif de guider les lecteurs dans la mise en œuvre des procédés de décontamination, des locaux et des équipements en lien avec les textes réglementaires associés à cette thématique. Ces retours d'expériences sont le reflet de bonnes pratiques ayant permis une mise en œuvre réussie en industries pharmaceutiques pour des productions stériles et non-stériles.

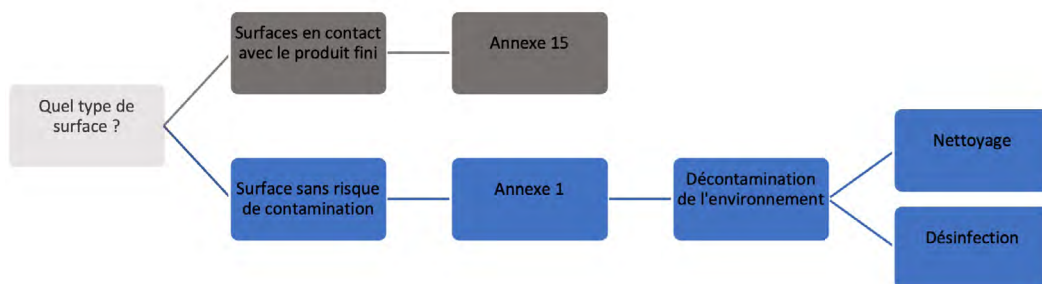


Figure 1. schématisation du cadre réglementaire concerné pour la surface/la zone

Le texte source de cet article est majoritairement issu des guidelines "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use". Les recommandations de ce texte ont été adaptées de sorte que chaque industriel (zone classée/non-classée) puisse facilement se repérer. Cet article concerne les surfaces sans risque de contamination pour le produit fini (arborescence bleue sur Figure 1).

Pour mémoire, les définitions des termes de cet article sont les suivantes, issues des guidelines suivantes : "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use"

Cleaning – A process for removing contamination e.g. product residues or disinfectant residues.

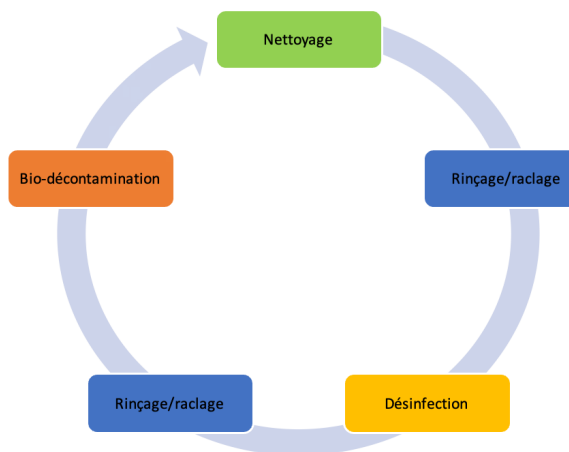
Decontamination – The overall process of removal or reduction of any contaminants (chemical, waste, residue or microorganisms) from an area, object, or person. The method of decontamination used (e.g. cleaning, disinfection, sterilisation) should be chosen and validated to achieve a level of cleanliness appropriate to the intended use of the item decontaminated. See also Bio-decontamination.

Bio-decontamination - A process that eliminates viable bioburden via use of sporicidal chemical agents.

Étapes	Méthodes	Matériels	Produits
1. Vide de ligne-désencombrement	Manuelle	Ex. Pincés télescopiques si besoin	NA
2. Pré-nettoyage : en cas de souillure (ex. déversement accidentel)	Manuelle	Lingettes Balai à trapèze Balai à raclage Accessoires de nettoyage manuel	Solution de nettoyage adaptée
<i>Cette étape est optionnelle</i>	Semi-automatique	Autolaveuse (pour les sols)	Solution de nettoyage adaptée
3. Dépoussiérage par balayage humide ou aspiration	Manuelle	Lingettes Aspirateur Balai trapèze à lamelles	Eau de qualité requise
	Semi-automatique	Autolaveuse Soufflage air comprimé	
4. Nettoyage / rinçage	Voir 2/ en cas de souillure		
5. Désinfection	Manuelle	Lingettes Balai à trapèze	Solution de désinfection adaptée
	Semi-automatique	Autolaveuse	
6/ Rinçage et raclage	Manuelle	Lingettes Balai à trapèze Balai à raclage	Eau de qualité requise

Tableau 1 : procédé de décontamination

Le cycle complet peut être illustré comme sur cette illustration.



Cette séquence type de décontamination peut être applicable sur tous types de surface ; les méthodes à appliquer diffèrent en fonction des types de surface que l'on catégorise généralement de la façon suivante :

- les locaux et grandes surfaces
- les équipements/ petites surfaces fixes (nettoyés en zone)
- les équipements mobiles (nettoyés en zone)
- le petit matériel sortant de zone (nettoyé en laverie)
- le matériel jetable (éliminé lors du vide de ligne).

En approche globale, quels que soient les types de locaux (classés comme non-classés), un procédé de décontamination peut être découpé en 6 étapes (pour les surfaces ouvertes des locaux ou les extérieurs des équipements de production par exemple). Voir Tab 1

1. Les Étapes

1. Le désencombrement pour éliminer tout matériel, équipement ou déchet qui réduirait l'accessibilité des zones à nettoyer.

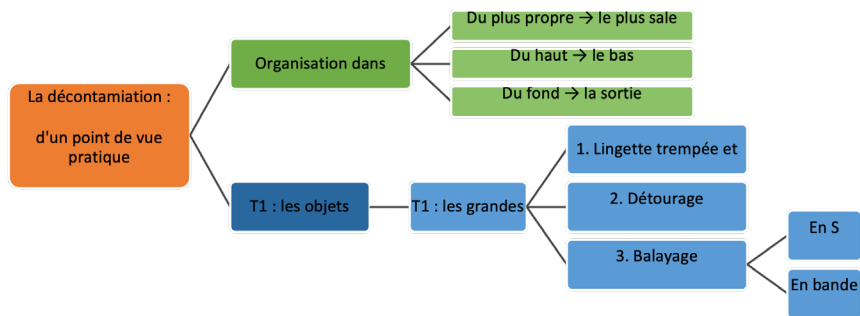
2. Le pré-nettoyage qui vise à éliminer et contenir des souillures accidentelles (lors de déversements) avec si nécessaire, des agents de nettoyage spécifiques du type de souillure pour améliorer son efficacité. Cette étape est généralement réalisée en cours de production selon les contraintes HSE et environnementales (ex : un déversement en classe B pourrait être traité en fin d'équipe). Ce pré-nettoyage peut être suivi d'un rinçage et d'un raclage de la zone concernée.

3. Le dépoussiérage (optionnel selon l'état de propreté des surfaces) qui permet l'élimination de l'accumulation de souillures durant les étapes de production permettant ainsi d'éliminer une majorité des souillures présentes.

4. Le nettoyage ayant pour objectif d'éliminer les résidus non captés par les étapes précédentes. Combinées à une action mécanique, deux pratiques coexistent pour solubiliser les résidus :

- En première intention, **un nettoyage à l'eau** où l'eau suffit à éliminer les résidus, suivi d'un **raclage** pour les éliminer ;
- Un **nettoyage avec un agent de nettoyage** suivi d'un **rinçage** (pour éliminer l'agent de nettoyage) puis d'un **raclage**.

Même si le nettoyage est un prérequis essentiel à l'étape de désinfection, le rinçage de l'agent de nettoyage peut être néanmoins périodique : la cadence est à justifier par l'évolution de l'aspect de la surface (ex : présence de traces après plusieurs nettoyages, état collant ou glissant de la surface, ...). Un état visuellement propre et sec est attendu en fin de nettoyage avant l'étape de désinfection. →



5. La désinfection vise à réduire la charge microbienne de la surface par une action chimique avec un désinfectant. Cette étape de désinfection doit permettre une action antimicrobienne à large spectre et est à coupler avec une action de bio-décontamination : désinfection sporicide (la DSVA peut être utilisée comme une action sporicide). Une alternance de désinfectants (dont le sporicide fait partie) est alors nécessaire ; la périodicité de l'alternance étant à définir au regard de la pression microbienne et l'activité de production de la zone. Cette alternance de mode d'action des désinfectants va éviter la sélection de certains micro-organismes par un mode d'action différent.

Dans le cas particulier d'un démarrage d'une nouvelle zone ou le temps que les données du monitoring environnemental soient constituées (soit la phase de qualification), le raisonnement peut être le suivant : l'alternance avec le sporicide est instaurée arbitrairement. Selon les résultats du monitoring environnemental, cette fréquence d'alternance peut être revue et adaptée (ex : bi-hebdomadaire ou bimensuelle).

Disinfection

4.33 The disinfection of cleanrooms is particularly important. They should be cleaned and disinfected thoroughly in accordance with a written programme. For disinfection to be effective, prior cleaning to remove surface contamination should be performed. Cleaning programmes should effectively remove disinfectant residues. More than one type of disinfecting agent should be employed to ensure that where they have different modes of action, their combined usage is effective against bacteria and fungi. Disinfection should include the periodic use of a sporicidal agent. Monitoring should be undertaken regularly in order to assess the effectiveness of the disinfection programme and to detect changes in types of microbial flora (e.g. organisms resistant to the disinfection regime currently in use).

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use.

6. Le rinçage et raclage, dont la fréquence est également à définir (sur le même principe que le rinçage associé aux agents de nettoyage) a pour objectif d'éliminer les désinfectants. Un rinçage systématique est attendu entre l'utilisation de deux désinfectants. L'étape de rinçage dépend du désinfectant utilisé, certains biocides comme les alcools ou le peroxyde d'hydrogène, ne nécessitent pas de rinçage/raclage.

A noter que les alcools (isopropylique ou éthanol dénaturé) permettent même de rincer d'autres désinfectants (en lieu et place de l'eau de qualité requise).

2. Les Méthodes

En préambule, la méthode est applicable pour toutes les surfaces précédemment décrites (ex : petites et grandes surfaces ; extérieurs des équipements, etc.).

La mise en place d'une méthode de décontamination nécessite d'impliquer le personnel en charge de ces opérations, afin de faciliter leur adhésion.

Principe de décontamination d'une salle ou d'un équipement :

- Du plus propre au plus sale
- Du haut vers le bas
- Du "fond" de l'espace à traiter (pièce ou isolateur) vers la sortie

Cas de décontamination pour les "objets fixes" qui sont sur les parois (grille d'aération, spots de lumières, petits matériels) :

- Réaliser la procédure de détergence/désinfection du petit matériel avec détourage (nettoyage des contours d'un objet fixe) ;
- Puis, réaliser la décontamination de la grande surface.

Méthode de décontamination d'une salle ou d'un équipement :

- Lingette trempée et essorée manuellement. Critère d'acceptation : plus de solution de nettoyage qui s'égoutte lors de l'essorage ;
- Détourage ;
- Balayage en S (méthode de la godille) ou balayage en bandes (avec chevauchement). D'un point de vue ergonomique, l'une ou l'autre méthode peut être envisagée si elle favorise l'adhésion du personnel de nettoyage.

Séquence pour les petites surfaces

Les petites surfaces fixes et non mobiles comme les extérieurs de cuves, table fixe, hotte d'un isolateur (etc.) sont à intégrer aux procédures de nettoyage soit des grandes surfaces soit des petites surfaces. Ces procédures intègrent également les petits équipements mobiles restant en zone (balance, cloches sous-vide, équipements IPC, etc.).

Ce choix est à réaliser au regard du "bon sens" et de la logique des procédures de la zone. A minima, une séquence pour ces petites surfaces fixes est à définir.

Les petites surfaces peuvent être rincées à l'alcool contrairement aux grandes surfaces qui posent des problèmes en terme HSE (exposition opérateur) ; attention toutefois aux questions de compatibilité matériaux et surfaces.

ici le principe est le même que pour les locaux :

- La séquence détergence/rinçage et désinfection doit être intégrée.
- Une action sporicide (bio-décontamination) doit être intégrée dans les séquences de nettoyage/désinfection de ces matériaux.

Le nettoyage des surfaces des équipements/mobiliers fixes se fait majoritairement à la main.

Les interventions dans les environnements de classe A doivent être limitées et maîtrisées au maximum, ceci dans le but de garder un environnement ultra propre et donc limiter l'effort de nettoyage pour ne pas polluer la zone.

3. Le Matériel

Ce paragraphe a pour objectif de détailler, de façon générale et non-exhaustive, le matériel pouvant être utilisé pour la décontamination des environnements de production.

a. Autolaveuse

L'usage des autolaveuses est à envisager sous réserve d'avoir défini un mode opératoire de nettoyage, de stockage et de maintenance spécifique (changement des bacs à eau /détergent, brosses, etc.) ; ceci pour les zones non-classées et pour les classes C-D.

Pour les classes C, il est recommandé de s'assurer de la compatibilité de l'autolaveuse avec l'environnement. Les critères de compatibilité peuvent être les suivants : équipement facile à nettoyer, à faible relargage (une étude de relargage est recommandée pour cette étape), etc.

b. Balais

Balai (type trapèze)

+ lingette à usage unique ou réutilisables (uniquement pour les zones non-classées et classes C-D).

- Cas du matériel de nettoyage réutilisable (ex. le balai) : une procédure de détergence/désinfection doit être intégrée au même titre que le petit matériel de l'atelier (ex. dans le cas d'une rupture de stérilité et avant reprise de la production, le matériel de nettoyage est soumis à la même procédure que le petit matériel de l'atelier).
- Cas de la lingette réutilisable : une procédure de détergence/désinfection est à définir selon les risques identifiés dans la zone où elle est utilisée. De même, une procédure de traçabilité est à mettre en place afin de définir le nombre de lavages effectués par lingette. Ainsi, le nombre de lavages maximums que la lingette peut subir au regard du taux de relargage particulière acceptable sera à définir.

Remarque : l'analyse du flux de la lingette est à étudier selon la criticité des zones où elle est utilisée.

En cas de rinçage

Balai (à lamelles) + lingettes imprégnées d'eau de qualité requise :

Quant à la qualité de l'eau :

- L'eau potable peut être utilisée pour le dépoussiérage de zones non classifiées.
- L'eau purifiée peut être utilisée pour les zones classées C et D (peut être une eau de qualité moindre, si un monitoring régulier le confirme).
- L'eau PPI ou eau stérile doivent être utilisées pour les zones classées A et B.

Quant à la qualité de la lingette

- **Lingette 100% polyester**
 - Étudiés spécifiquement pour l'absorption (tricotage, maillage, etc.)
 - Largement recommandées en classes A/B.
- **Lingette cellulose-polyester / non-tissée**
 - Bon pouvoir d'absorption (quantité et vitesse)
 - Restitution du liquide correcte
 - Propreté particulière correcte (attention aux fibres)
 - Résistance à l'abrasion correcte
- **Lingette 100% polyester tricotée**
 - Bonne absorption mais moins rapide que le cellulose polyester
 - Bonne restitution du liquide
 - Bonne à très bonne propreté particulière (risque de contamination limité : fibres)
 - Bonne résistance à l'abrasion

De façon assez schématique :

- Les lingettes cellulose-polyester sont très efficaces pour les étapes de décontamination particulière (balayage humide).
- Les lingettes polyester sont quant à elles recommandées pour la désinfection, avec la restitution du liquide désinfectant et efficace en nettoyage.
- En classe A/B, on préférera les lingettes polyesters pour des raisons de propreté particulière et résistance à l'abrasion.
- Dans certains cas particuliers, on pourra opter pour une lingette en cellulose-polyester stérile (ex. besoin d'assécher).
- En classe C/D, on peut proposer une lingette cellulose-polyester en nettoyage et une lingette polyester pour la partie désinfection.

Balai pour le raclage

Ce balai permet le raclage détaillé dans le paragraphe 1.6 "rinçage raclage".

4. Les Produits

Le choix du produit de nettoyage est à justifier par l'industriel. La liste des produits détergents et biocides utilisés dans chacune des zones peut être établie.

Nettoyage à l'eau

En première intention, il est recommandé d'évaluer la possibilité de réaliser l'opération de nettoyage avec uniquement de l'eau (à une température donnée).

Comment définit-on qu'un nettoyage à l'eau est suffisant ?

Selon le niveau de salissures des surfaces, selon la solubilité des résidus à nettoyer, l'usage de l'eau uniquement pourra être envisagé. Pour cela des tests sur les surfaces/ en atelier de production (par exemple) pourront être menés. L'objectif étant d'atteindre un état de surface sec et visuellement propre ; selon les classes une décontamination microbienne étant à faire dans un second temps dans le cas d'un nettoyage à l'eau, l'opération de rinçage n'est pas requise (le rinçage ayant pour objectif d'enlever un détergent dans le cas de son usage).

Remarque. Le nettoyage à l'eau intègre également le nettoyage à la vapeur.

Nettoyage avec un détergent

Le type de détergent est à adapter selon le type de souillure rencontré en industrie pharmaceutique. De façon schématique :

- Résidus inorganiques: usage de détergents plutôt acides
- Résidus organiques : usage de détergents plutôt alcalins.

A noter qu'un détergent alcalin contenant des complexants et tensio-actifs permet de nettoyer la fraction organique et la fraction inorganique des souillures.

L'ensemble de ces notions est détaillé en annexe 1 : composition des détergents, application selon le type de détergents.

Dans le cadre du nettoyage de l'environnement de production, la notion de temps de contact n'est pas applicable ; la procédure de détergence est à définir jusqu'à obtention d'une surface visuellement propre. La fréquence de la phase de détergence peut être assujettie à certains critères d'application : type d'activité dans l'atelier (type de souillure), fréquentation du local (cas d'un sas), etc.

Nettoyage avec un détergent/désinfectant

La pertinence de l'usage d'un détergent/désinfectant combiné dépendra des locaux et du plan d'hygiène associé.

Un produit détergent/désinfectant peut être utilisé soit pour son action détergente, soit pour son action désinfectante. Cette action est suivie d'un rinçage/raclage (systématique ou périodique).

La désinfection. Le choix du désinfectant et de son mode d'application est à définir en fonction :

- Du type de surface : *Petite/grande surface (par ex. au regard de l'acceptabilité/risque EHS),*
- De la compatibilité biocide/matériaux rencontrés en zone (ex. le chlore est un biocide corrosif),

→

- De la zone concernée (grade A-B / C-D / zone non-classée) : *biocide stérile/non stérile ; Prêt à l'emploi ou à diluer ; lingette ou spray*
- Selon les souches endogènes, détectées en zone et donc le type d'action rechercher (fongicide, bactéricide, ...),
- ...

5. La Fréquence

La fréquence de désinfection doit être rationalisée et définie en fonction des activités, des résultats du monitoring environnemental (via analyse de risque par exemple). De même, la périodicité peut être liée au niveau d'activité de l'atelier par exemple ou au niveau de contamination (microbienne et particulaire) générée lors de la production.

A titre d'exemple :

- **Plafond et haut des murs** : tous les 6 mois
- **Mur** : tous les 3 mois
- **Sol** : toutes les semaines
- **Petites surfaces** (ex. paillasse) : tous les jours / à la fin de chaque campagne
- **Points de contact** (les poignées, interrupteurs, etc.) peuvent être associés à une catégorie précédemment décrite

Fréquence de la décontamination	
Petites surfaces	+++
Points de contact	+++
Sols	+++
Murs	++
Plafond	+

Tableau 2 : proposition de fréquence en fonction des types de surface

Les étapes de décontamination ne suivent pas toutes la même fréquence, c'est-à-dire qu'il n'est pas impératif d'avoir une désinfection/bio-décontamination systématique après chaque nettoyage. La fréquence de chacune de ces actions doit être rationalisée selon la maîtrise de l'environnement et les activités.

Pour exemple.

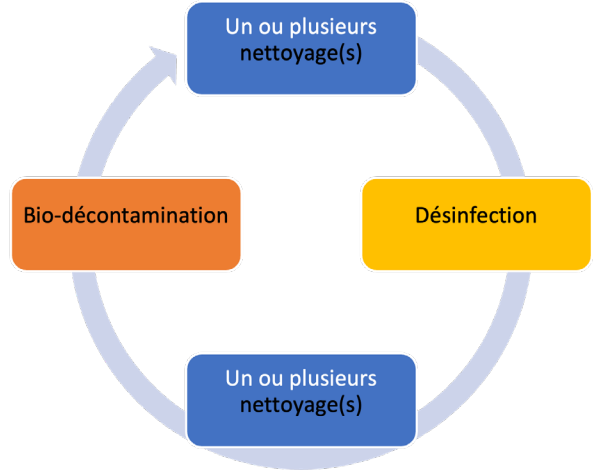


Figure 5 : exemple d'enchaînement des étapes de décontamination

→

FILLING YOUR NEEDS

ROMMELAG ENGINEERING

ONE TECHNOLOGY – ENDLESS POSSIBILITIES

bottelpack®
BLOW-FILL-SEAL TECHNOLOGY

www.rommelag.com

6. Conclusion

Cet article détaille les méthodes et matériels utilisés lors du processus de décontamination s’attachant à appuyer l’importance du nettoyage (visuellement propre) avant de passer à l’étape de désinfection. Il reste à la charge de l’industriel de documenter au travers d’une validation de l’environnement que ce processus permet d’atteindre l’efficacité visée (niveau microbiologique/particulaire selon la classe et le type d’activité).

Glossaire

DSVA	Décontamination par voie aérienne
Eau PPI	Eau Pour Préparation Injectable
GIC	Groupement d’intérêt commun
HSE	Hygiène Sécurité et Environnement
IPC	In Control Process
NA	Non Applicable
SME	Subject Matter Expert

Références

- **GUIDELINES** *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*
- **Annex 1** *Manufacture of Sterile Medicinal products Aug 2022*

Annexe 1 : agents de nettoyage/ détergents

Exemple des résidus en industrie pharmaceutique

Résidus organiques	Résidus minéraux	Autres
Huile, cire	<u>Pigments</u> oxyde de zinc / de fer dioxyde de titane pigments organiques	Viscosants (<i>Carbopol / cellulose</i>) Enrobage (ex. <i>Eudragit</i>)
Protéines	<u>Sels minéraux</u> carbonates Ca phosphates Na acétates Na	
Hydrates de carbone glucides, amidon, cellulose		

Pour mémoire, les composants des détergents

- Les tensio-actifs → cationique, anionique, non-ionique
- Les complexants → ions métalliques
- Les alcalins → soude NaOH 50% / potasse KOH 50%
- Les acides → acide formique, acétique, phosphorique
- Les oxydants → peroxyde d’hydrogène

Pour mémoire

- Résidus gras
✓ Solution de détergence alcaline avec tensio-actifs et/ou booster (pH>9)
- Résidus pigmentés, minéraux
✓ Solution de détergence alcaline + complexants ou solution de détergence acide (pH<4)

Les alcalins

- ✓ Action sur les lipides, glucides et protides
- ✓ Réaction de : saponification / hydrolyse / dissolution

Les tensioactifs

- ✓ Pouvoir mouillant, émulsionnant, dispersant, solubilisant
- ✓ Comportement très variable selon classe et type
- ✓ Tensioactifs non-ioniques

Les complexants

- ✓ Action sur les ions métalliques : sels de dureté, pigments
- ✓ Le complexant "emprisonne" le minéral pour l’éliminer (= action similaire à un acide / la différence est que l’acide solubilise la souillure)
- ✓ Peut être ajouté directement à un détergent alcalin

Les acides

- ✓ Action sur les sels minéraux
- ✓ Action sur les pigments (minéraux)
- ✓ Action de dissolution, dispersion (Pouvoir passivant)

Les oxydants

- ✓ Action sur les tanins, les colorants (détache des colorants des parois)
- ✓ Elimination des molécules olfactives
- ✓ Activateur de nettoyage en additif aux alcalins



Annexe 2 : désinfectants

Activité /type de désinfectant <i>*oxydants</i>	Bactéricide	Fongicide	Virucide	Sporicide
Acide péracétique*	+++	+++	+++	+++
Alcool	++	+		
Aldéhyde	+++	+++	+++	+++
Alkyl amine	+++	+++	++	
Ammonium IV aire	+++	+	++	
Chlore*	+++	++	++	++
Dioxyde de chlore	+++	+++	+++	+++
Peroxyde d'hydrogène*	+++			+++
Acide hypochloreux	+++	+++	+++	+++

Comment choisir un désinfectant ?

	Mode d'action	Avantages	Inconvénients
CHLORE	<input type="checkbox"/> Effet sur la membrane cellulaire <input type="checkbox"/> Inhibition des enzymes (métabolisme du glucose) <input type="checkbox"/> Effet irréversible sur la membrane cytoplasmique <input type="checkbox"/> Attaque l'ADN bactérien	<input checked="" type="checkbox"/> Large spectre <input checked="" type="checkbox"/> Peu sensible à la dureté <input checked="" type="checkbox"/> Efficace à froid Non-moussant	<input type="checkbox"/> Corrosif <input type="checkbox"/> Instable au stockage <input type="checkbox"/> Formation de composés organochlorés (AOX) classés CMR <input type="checkbox"/> Résidus

	Mode d'action	Avantages	Inconvénients
ACIDE PERACETIQUE CH ₃ -COOOH	H ₂ O ₂ + CH ₃ COOH = CH ₃ COOOH + H ₂ O Peroxyde d'hydrogène + acide acétique = acide peracétique (APA) <input type="checkbox"/> Réaction avec les composés intracellulaires <input type="checkbox"/> Absorption de l'APA par passage de la membrane cytoplasmique <input type="checkbox"/> Formation "d'oxygène actif" à partir de l'APA <input type="checkbox"/> Destruction du système enzymatique par oxydation	<input checked="" type="checkbox"/> Large spectre d'activité <input checked="" type="checkbox"/> Actif dans une large plage de température <input checked="" type="checkbox"/> Absence de résidus <input checked="" type="checkbox"/> Compatibles avec les exigences environnementales <input checked="" type="checkbox"/> Compatibilité matériaux <input checked="" type="checkbox"/> Non moussant <input checked="" type="checkbox"/> Stabilité au stockage correcte	<input type="checkbox"/> Odeur du produit en pure

	Mode d'action	Avantages	Inconvénients
ALDEHYDES R-CHO	<input type="checkbox"/> Réaction entre les groupements fonctionnels de la molécule (-CHO) avec les protéines cellulaires (groupements aminés des AA en position terminale) <input type="checkbox"/> Blocage de la synthèse des protéines à mort cellulaire	<input checked="" type="checkbox"/> Non moussant <input checked="" type="checkbox"/> Non corrosif	<input type="checkbox"/> Rémanent <input type="checkbox"/> Résidus <input type="checkbox"/> Actif à forte concentration <input type="checkbox"/> CMR en devenir

	Mode d'action	Avantages	Inconvénients
AMMONIUMS QUATERNAIRES	<input type="checkbox"/> Mode d'action lié aux propriétés tensio-actives de la molécule <input type="checkbox"/> Désorganisation de la perméabilité membranaire <input type="checkbox"/> Dénaturation des protéines et inhibition enzymatique de la membrane cytoplasmique	<input checked="" type="checkbox"/> Non toxique <input checked="" type="checkbox"/> Sans odeur <input checked="" type="checkbox"/> Incolore <input checked="" type="checkbox"/> Pouvoir mouillant à légère activité détergente	<input type="checkbox"/> Rémanent <input type="checkbox"/> Résidus <input type="checkbox"/> Mousse si forte action mécanique <input type="checkbox"/> Spectre d'activité limité

	Mode d'action	Avantages	Inconvénients
ALKYLAMINES R-NH-(CH ₂) ₃ -NH ₂	<input type="checkbox"/> Mode d'action peu connu <input type="checkbox"/> Mécanisme ≈ ammoniums quaternaires <input type="checkbox"/> Forte charge alcaline <input type="checkbox"/> Molécule à tendance cationique <input type="checkbox"/> Propriété tensio-active	<input checked="" type="checkbox"/> Tensio-actif <input checked="" type="checkbox"/> Moussant	<input type="checkbox"/> Résidus <input type="checkbox"/> Moussant <input type="checkbox"/> Actif en milieu alcalin

	Mode d'action	Avantages	Inconvénients
ALCOOLS R-CH ₂ OH	<input type="checkbox"/> Dénaturation des protéines	<input checked="" type="checkbox"/> Séchage rapide <input checked="" type="checkbox"/> Pas de résidus	<input type="checkbox"/> Spectre limité <input type="checkbox"/> Non-sporicide <input type="checkbox"/> Inflammable <input type="checkbox"/> Non applicable pour de grandes surfaces

It's Easy To See



BET Sustainability

LAL Reagent Comparison Table	Conventional LAL Reagent	ACC's PyroSmart NextGen® (rCR) Reagent	First Generation Competitor (rFC) Reagent
Sustainable Reagent (animal free)	No	✓ Horseshoe Crab Blood Free	✓ Horseshoe Crab Blood Free
Kinetic Assay	Kinetic	✓ Kinetic	✗ No. Endpoint only
Assay Setup	Single step reconstitution	✓ Single step reconstitution	✗ No. rFC requires three reagents in a 1:4:5 ratio and a 10 min. pre-incubation step
Same Standard Plate Reader	Incubating plate or tube reader at 405 nm	✓ Yes. Incubating plate or tube reader at 405 nm	✗ No. Fluorescent reader required
Derived From <i>Limulus</i> Amebocyte Lysate (LAL)	LAL	✓ Yes. rCR is recombinant LAL	✗ No. Based on <i>Carcinoscorpius</i> or <i>Tachyplesus</i> Amebocyte Lysate (CAL/TAL)
Multi-step Cascade Pathway	Yes	✓ Yes	✗ No
Endotoxin Specific	No	✓ Endotoxin Specific	✓ Endotoxin Specific

PYROSMART
NEXT GEN
Recombinant *Limulus* Amebocyte Lysate
MKT#22-156

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

Container Closure Requirements in the New EU GMP Annex 1. Enabling Compliance with a Holistic Science-Based Approach.

By Derek DUNCAN, LIGHTHOUSE Instruments & Michael EDEY, PFIZER

The new EU GMP Annex 1 contains new requirements for the container closure of sterile pharmaceutical products. These requirements are triggering new best industry practices in the area of container closure integrity (CCI). This article will review the new requirements and describe an industry case study in which a holistic science-based container closure strategy was executed that enables compliance.



EU GMP Annex 1

The new EU GMP Annex 1, published in Eudralex Volume 4 on the 25th of August, 2022, details the rules governing medicinal products in the European Union and describes current Good Manufacturing Practice for medicinal products for human and veterinary use. The document itself describes the scope of the Annex as follows:

"The manufacture of sterile products covers a wide range of sterile product types (active substance, excipient, primary packaging material and finished dosage form), packed sizes (single unit to multiple units), processes (from highly automated systems to manual processes) and technologies (e.g. biotechnology, classical small molecule manufacturing systems and closed systems). This Annex provides general guidance that should be used in the design and control of facilities, equipment, systems and procedures used for the manufacture of all sterile products applying the principles of Quality Risk Management (QRM), to ensure that microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination is prevented in the final product."^[1]

The deadline for the new Annex 1 coming into operation is the 25th of August, 2023 which is one year from the publication date in Eudralex Volume 4.

1. New container closure requirements in Annex 1

Requirements for container closure in the new Annex 1 can be found in sections 8.21 to 8.25 as well as in section 8.28. Some of the requirements are specific while other requirements are conceptual and put the burden of defining and justifying container closure integrity practices on the manufacturer. In general, it is clear from the new text that the regulator expects the application of QRM principles and a product life cycle approach when defining container closure integrity practices. It is also

→

clear that the regulator is looking for robust approaches for assurance of good container closure by not only emphasizing appropriate validation of container closure integrity testing (CCIT) methods but also the monitoring of processes that can affect container closure. These conclusions can be confirmed by examining the language in each of the sections:

Figure 1 shows a slide from a recent A3P workshop on the container closure requirements in the Annex 1.^[2] The text is from section 8.21 and very simply states that container sealing processes should be appropriately validated. A common example would be the capping and crimping process for vials. Current industry practice often includes a visual inspection of the crimp and a manual 'twist' test of the operator to check if capping is 'tight'. These practices are clearly subjective and should not be used to justify an appropriately validated sealing method. Instead, section 8.21 motivates an approach in which capping and crimping settings should be robustly correlated to and validated for producing good container closure integrity.

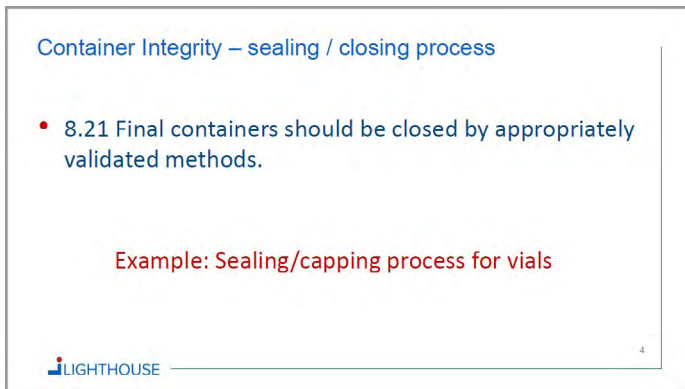


Figure 1: A3P workshop slide showing text from section 8.21 of the new EU GMP Annex 1

Figure 2 shows the text from section 8.22 of the new Annex 1. Please note that the bold in the text is from the workshop and was used to emphasize that the new language on container closure motivates a science-based approach for making risk-based decisions about CCIT. We will discuss later in this article that 'science-based' includes generating analytical CCI data to gain knowledge and understanding of the container closure system. The text in this section also emphasizes the monitoring of parameters critical for seal integrity, gives specific requirements for the CCIT of containers closed by fusion, and stresses that visual inspection is not an acceptable integrity test method.

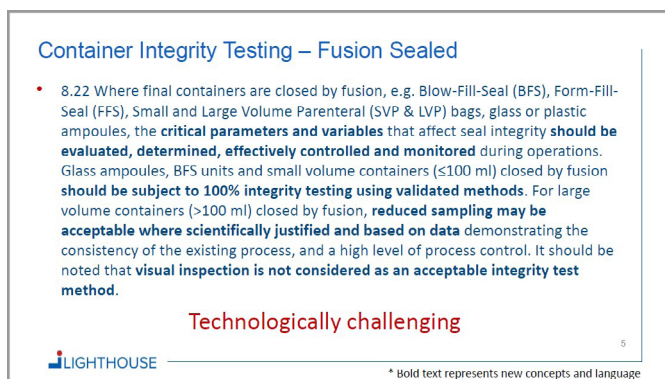


Figure 2: A3P workshop slide showing text from section 8.22 of the new EU GMP Annex 1

Figure 3 shows the text from section 8.23 which gives the requirements for CCIT of container systems other than those closed by fusion. This section can be considered to be the general container closure integrity testing requirements section. The section is not prescriptive, does not include specific requirements, and clearly puts the burden for defining and justifying CCIT practices on the manufacturer. The text does emphasize the use of integrity testing using methods that are (appropriately) validated. This section also stresses a product life cycle approach following the recommendations found in USP <1207> Sterile Product Packaging - Integrity Evaluation.^[2] Manufacturing needs container closure data and knowledge from development and risk assessment input to define a CCIT strategy per product.

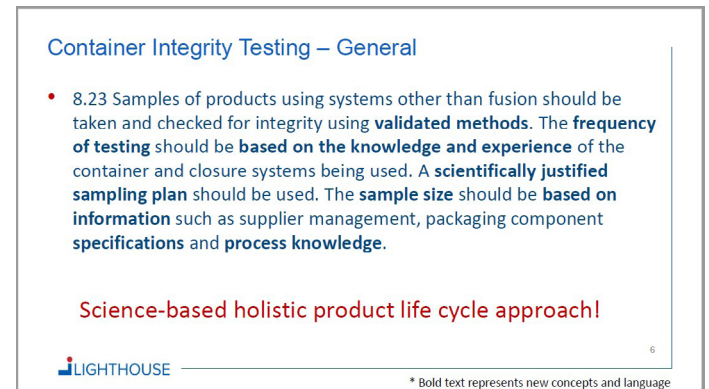


Figure 3: A3P workshop slide showing text from section 8.23 of the new EU GMP Annex 1

Figure 4 displays the text of section 8.24 and specifically addresses sterile product that is packaged under vacuum. Sterile products are sometimes packaged under vacuum to either ensure proper reconstitution for administration (e.g. vacuum in lyophilized products enables proper mixing of the diluent into the container), or to protect the drug product from reactive gases. This section requires checking for maintenance of vacuum in these products prior to certification/release and during shelf life.

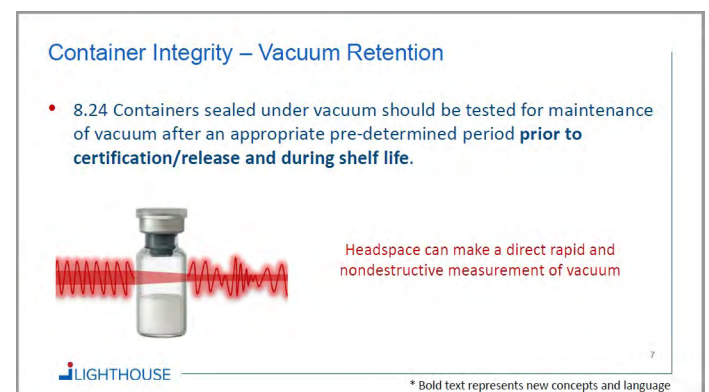


Figure 4: A3P workshop slide showing text from section 8.24 of the new EU GMP Annex 1

Figure 5 shows the text of section 8.25 which requires including CCI in the transport and distribution testing/validation if there are transportation or shipping requirements that can negatively impact the integrity of the container. Two situations which have recently received attention from the regulator and industry are a) the potential movement of prefilled syringe plungers due to decompression during

air freight shipment, and b) risk to CCI that is introduced by the extreme temperatures of an ultracold chain for storage and transport of frozen product.



Figure 5: A3P workshop slide showing text from section 8.25 of the new EU GMP Annex 1

Finally, Figure 6 displays the text of section 8.28 which is an example of process monitoring that is required in the capping and crimping process. All new capping lines are currently delivered with a missing/raised stopper detection sensor. The objective of this sensor station is to detect vials that have missing or raised stoppers and reject these samples from the line. The new language in this section requires that the settings of the stopper height sensor be appropriately qualified. Data should be generated that qualifies the correlation between stopper height and good CCI so that an appropriate raised stopper height reject limit can be defined.

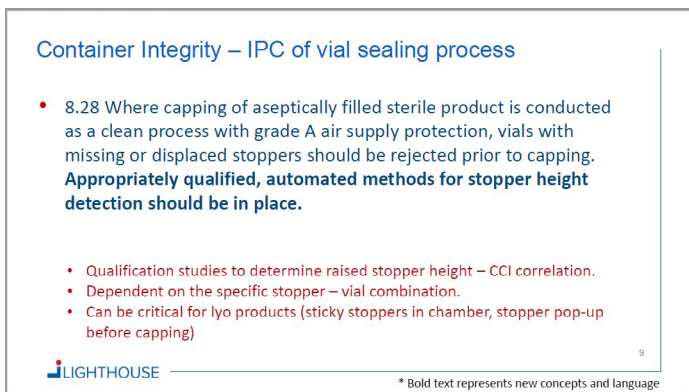


Figure 6: A3P workshop slide showing text from section 8.28 of the new EU GMP Annex 1

2. Industry case study

At the 2022 A3P International Congress in Biarritz, a presentation was given titled "Ensuring Container Closure Integrity of a COVID-19 Vaccine Product Requiring Ultra-Cold Chain Storage and Distribution: A Holistic Science-Based Approach". [4] The project explicitly took the container closure requirements of the new Annex 1 into account (at that time, a draft version had been released for public comment) and a container closure strategy was defined aimed at compliance.

Figure 7 shows a summary of the science-based holistic approach that was used in the COVID-19 vaccine packaging development project. Important components of this approach included the use of a validated analytical deterministic CCIT method, a QbD approach to generate data in container closure studies early in the product life cycle, use of risk assessment to develop a test plan, and the use of seal quality measurements as part of a control plan. Both US and EU regulators have reacted very positively to this approach for container closure integrity assurance.

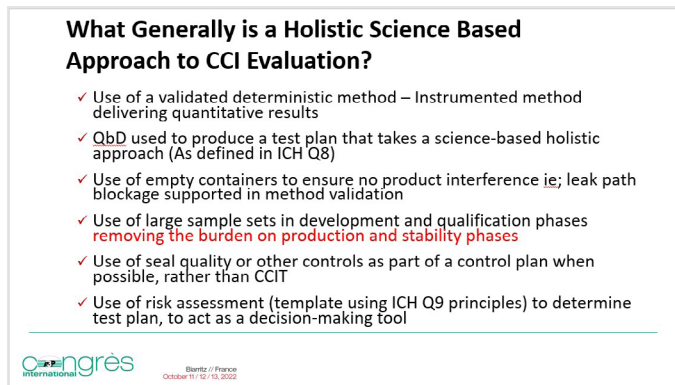
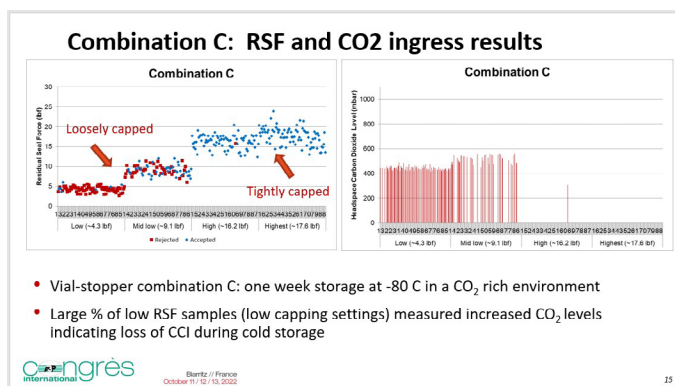


Figure 7: Presentation slide from the 2022 A3P International Congress summarizing a holistic science-based approach for container closure integrity assurance

Studies had shown that ultracold storage temperatures can introduce risk to the container closure integrity (CCI) of vial-rubber stopper combinations traditionally used to fill sterile pharmaceutical products^[5-7]. The project team decided to use risk assessment to help design robust container closure development studies to understand the CCI performance of primary packaging components considered for use for the vaccine.

Figure 8 shows the results of container closure studies that correlated the quality of the vial sealing process to the maintenance of container closure integrity during ultracold chain storage and transport for two different vial stopper combinations (combinations C and A). Vial seal quality was measured using residual seal force (RSF) measurements. RSF measures the stored energy or force in the compressed stopper – the higher the RSF value, the higher the stopper compression and thus the tighter the vial is capped. The RSF data points plotted in Figure 8 (scatter graph) show the measured RSF values in sample sets prepared with different capping settings and therefore over a wide range of RSF values. A headspace CCIT method based on CO₂ ingress into a leaking vial was used to perform CCIT testing after ultracold storage.^[8] Measured CO₂ ingress is plotted in the bar graphs with failed vials as red in the RSF graph. It is clear from these results that there is a strong correlation between loose capping and CCI failure during ultracold storage for vial stopper combination C. The results for combination A show that these primary packaging components give good CCI performance over the full range of RSF values meaning that the process design space is much larger and risk of CCI failure much smaller. From a container closure perspective, one can conclude that combination A should be used over combination C.



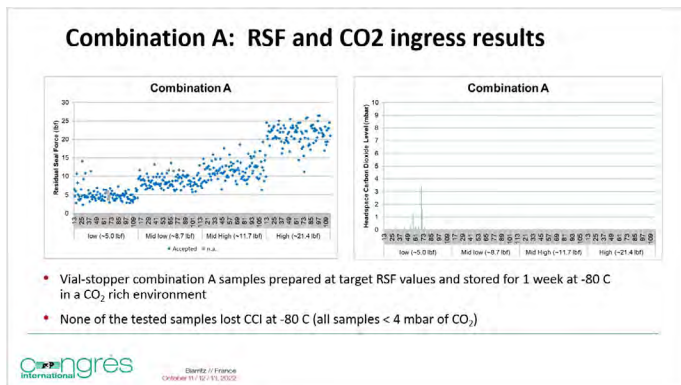


Figure 8: Presentation slides from the 2022 A3P International Congress showing packaging development results which demonstrate a correlation between vial sealing quality as measured by RSF with the maintenance of good CCI during ultracold storage as measurement with a headspace CO₂ ingress method

Finally, Figure 9 shows how vial seal quality can be used as part of a control plan. Production lines were qualified with defined capping settings that produced a minimum RSF value for good CCI. RSF was then monitored during production and, if the values trended below the defined minimum, adjustments to capping were made as a correction. The data in Figure 9 show monitoring results and such a correction when RSF values trended under the defined minimum limit.

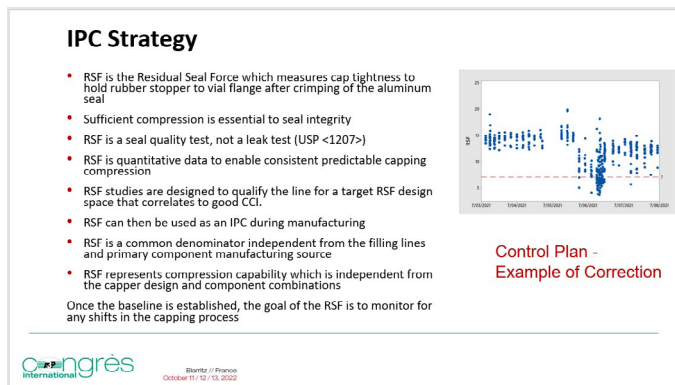


Figure 9: Presentation slide from the 2022 A3P International Congress showing in-process control results from monitoring and correcting the quality of the vial sealing process during manufacturing.

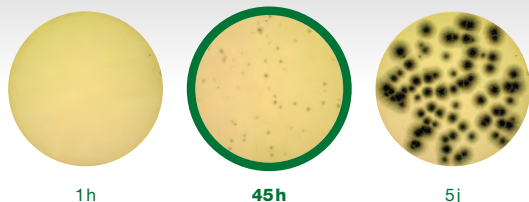
→

ScanStation

Station d'incubation et de comptage en temps réel

Digitalisez vos **boîtes de Petri**

Obtenez des **résultats anticipés !**



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



The results of this industry case study demonstrate an approach that uses robust generation of container closure data to enable compliance to the new Annex 1 sections 8.21, 8.23, and 8.25.

3. In conclusion

The revised EU GMP Annex 1 contains new language describing requirements for container closure. A holistic science-based approach that enables compliance can be summarized as follows:

- Implement a deterministic analytical method for container closure integrity testing.
- Use risk assessment to design packaging studies that generate robust science-based packaging data as required by the new Annex 1 using the deterministic (nondestructive) CCIT method.
- The knowledge built up about the primary packaging system through packaging and process studies can then be used to define and justify an appropriate testing strategy in manufacturing. ■

References

- [1] European Commission. *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 1, 2022*
- [2] Workshop 'Meeting the Container Closure Requirements in the New EU GMP Annex 1', Derek Duncan, A3P Lyophilization Conference, 4-5 April, Lyon, France
- [3] U.S. Pharmacopoeia. *USP 40 <1207>. Sterile Product Packaging - Integrity Evaluation. United States Pharmacopoeial Convention, Inc.: Rockville, MD, 2017.*
- [4] Presentation 'Ensuring Container Closure Integrity of a COVID-19 Vaccine Product Requiring Ultra-Cold Chain Storage and Distribution', Michael Edey, Derek Duncan; A3P International Congress, 11, 12, & 13 October, Biarritz, France
- [5] Zuleger, B.; Werner, U.; Kort, A.; Glowienka, R.; Wehnes, E.; Duncan, D. *Container/Closure Integrity Testing and the Identification of a Suitable Vial/Stopper Combination for Low-Temperature Storage at -80 °C. PDA J. Pharm. Sci. Technol. 2012, 66 (1), 453-465.*
- [6] Presentation 'Ensuring container closure integrity of a gene therapy cancer vaccine needing deep cold storage', Josine Wilmer, 2019 PDA Parenteral Packaging Conference, Venice, Italy
- [7] Presentation 'Correlating Vial Seal Tightness to Container Closure Integrity at Various Storage Temperatures', Derek Duncan and Roger Asselta, 2015 PDA Parenteral Packaging Conference, Frankfurt, Germany2.
- [8] Victor, K.; Caudill, A. A.; Veale, J. *Container Closure Integrity Test Method Development on Vials Stored at -80°C Using Headspace Carbon Dioxide Analysis. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology 2022, 76 (5), 395-415.*



**EXPERT DANS LA MAÎTRISE DE LA SÉCURITÉ
DES PRODUITS DE SANTÉ**

Le Groupe Icare vous guide depuis plus de 25 ans dans toutes les étapes de vos projets dans le respect des normes et de la réglementation.

Nos équipes d'experts partagent leurs compétences de la théorie à la pratique : lors de formations (sur site ou dans vos locaux) et chaque mois avec nos séances Webicare.



5 pôles de compétences à votre service :

- ✓ Biocompatibilité & Toxicologie
- ✓ Essais de Laboratoire
- ✓ Méthode & Développement
- ✓ Validation & Qualification
- ✓ Services experts & formation

Icare est un centre de formation agréé et certifié Qualiopi



Webicare : le rendez-vous mensuel des experts Icare.

Retrouvez chaque mois une thématique en lien avec vos questions et vos problématiques, pour une meilleure compréhension de vos projets. Toutes les informations et les actualités du Groupe : www.groupeicare.com (rubriques agenda et Webicare)

Comment évaluer le risque pyrogène dans un process pharmaceutique injectable ? Outil d'aide à la décision.

Par Edouard BARA - ALK, Philippe DUTOT - Novo Nordisk, Sébastien GUILLAUMIN - Ipsen, Valérie LE JUEZ - Ipsen, Béatrice RÉVEILLAC - Servier & Audrey SCHULTZ - Delpharm

En 2016, le chapitre 5.1.10 de la Pharmacopée Européenne "Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes" a évolué, avec notamment l'ajout de la nécessité d'évaluer soigneusement le risque de présence de pyrogènes non endotoxiniques (PNE) dans la substance ou le produit à tester pour pouvoir utiliser l'essai des endotoxines bactériennes comme seul test de recherche de pyrogènes.



Au cours du congrès A3P 2017, avec l'océan en toile de fond, ce chapitre a animé la discussion de notre groupe d'amis microbiologistes issus de différentes entreprises.

Au fur et à mesure, de nombreuses questions ont émergé, comme : "Quelles sont les différentes substances pyrogènes ? Comment les détecter ? Quels sont les avantages et inconvénients des différentes méthodes de détection ? Comment évaluer le risque de présence de pyrogènes pour un nouveau produit ?"

Cet article présente un exemple d'approche pouvant être utilisé dans le cas de produits injectables et mis à disposition des industriels, tout en respectant les recommandations réglementaires.

1. La grande famille des substances pyrogènes

Une recherche bibliographique aussi exhaustive que possible, nous a permis d'établir la liste des substances suivantes mentionnées dans la littérature comme susceptibles d'avoir une action pyrogène (Voir Tab1).

Il est notable que de très nombreuses substances, de natures variées bien qu'essentiellement issues du vivant, sont reconnues comme ayant un effet pyrogène. Au sein de ces substances, les endotoxines issues des bactéries à Gram négatif sont connues et reconnues comme celles ayant l'activité pyrogène la plus élevée. Ceci explique probablement pourquoi un amalgame est parfois fait entre pyrogènes et endotoxines bactériennes.

2. Détection des pyrogènes : les avantages et inconvénients des différentes méthodes

Différentes méthodes sont décrites dans la Pharmacopée Européenne pour la recherche des pyrogènes. Le tableau 2 présente les avantages et inconvénients de ces techniques.

Ces dernières années la réglementation incite à la suppression progressive des tests pyrogènes chez le lapin, afin de s'affranchir des tests sur animaux.

→

Origine des pyrogènes	Fraction pyrogène / Type de pyrogènes	Référence bibliographique
Bactéries GRAM -	Lipopolysaccharide, Lipide A, protéines associées au Lipide A, protéines de la membrane externe, Porines, <i>Fimbriae</i> et <i>pili</i> , protéines de surface, Lipopeptides, Lipoprotéines, Muramyl dipeptide, Peptidoglycane, ADN bactérien	(1) (3) (4) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (38) (39)
Bactéries GRAM +	Lipoarabinomananne (LAM), Lipomananne (LM), Phosphatidylinositol mannosides, Dérivés protéiques purifiés (PPD), protéines de choc thermique mycobactériennes (Proteine A, Acide Lipoteichoïque (LTA), Entérotoxines, Exotoxines, Protéases, Superantigènes, <i>Fimbriae</i> et <i>pili</i> , protéines de surface cellulaires, Lipopeptides, Lipoprotéines, Muramyl dipeptide, Peptidoglycane, Polysaccharides, ADN bactérien	(1) (2) (7) (8) (11) (12) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (38) (39)
Levures / Champignons / Moisissures	Polysaccharide Endotoxines Mannanes Glucanes Mannoprotéines	(1) (6) (9) (29)
Virus		(1) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (42)
Matériels solides (Dispositifs médicaux, fragments de bouchons, plastiques)	Substances extractibles	(10) (37)
Produits chimiques	2-4-dinitrophénol 2-4-dinitro-x-naphtol 2-aminotétraline Produits opothérapeutiques Formol	(40) (41)
Produits biologiques	Acides nucléiniques Adénosine Tri Phosphate	(5)

Tab1 : liste des substances mentionnées dans la littérature comme susceptibles d'avoir une action pyrogène

Par ailleurs l'utilisation de réactifs recombinants est aussi introduite comme une alternative aux réactifs d'origine animale.

3. Mode d'évaluation du risque de présence de pyrogènes pour un nouveau produit

Notre réflexion et nos échanges animés et constructifs lors de sessions de travail en présentiel, à une époque où cela était la norme (2018), nous ont mené à définir les questions à se poser et les informations à compiler, pour standardiser et justifier le choix du type de test à appliquer. Le fruit de notre travail est synthétisé dans l'arbre décisionnel (illustration 1).

Dans un but d'avoir une démarche à la fois structurée et reproductible nous avons défini les critères de réponse à chacune des questions essentielles. Les critères quantitatifs ne sont pas indiqués dans cet article, car il appartient à chaque industriel de les définir sur la base des risques inhérents au procédé évalué.

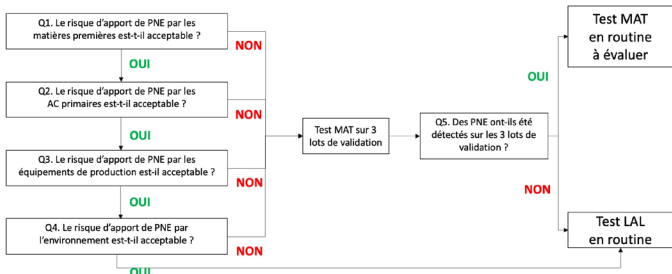


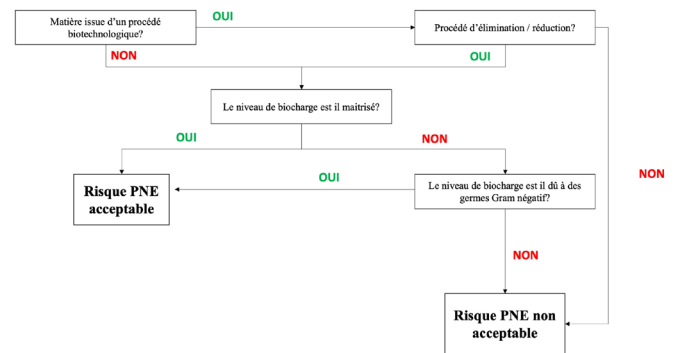
Illustration 1: arbre décisionnel

Dans un but d'avoir une démarche à la fois structurée et reproductible, nous avons défini les critères de réponse à chacune des questions essentielles.

Les critères quantitatifs ne sont pas indiqués dans cet article, car il appartient à chaque industriel de les définir sur la base des risques inhérents au procédé évalué.

Question 1. Le risque d'apport de PNE par les matières premières est-il acceptable ?

L'une des sources importantes d'apport de PNE dans les matières étant liée à la présence de microorganismes autres que les bacilles à Gram négatif, une attention particulière est apportée à la maîtrise de la biocharge des matières entrantes dans le procédé de fabrication.



Illust.2 : Le risque d'apport de PNE par les matières premières est-il acceptable ?

Questions	Détails
1. Le procédé est-il biotechnologique ?	Le procédé biotechnologique fait appel à du vivant et a plus de risque d'être une source de PNE.
Existe-t-il un procédé d'élimination/réduction ?	Dans le cadre d'un procédé de biotechnologie, des étapes d'élimination d'impuretés (purification) ou de contaminants, de réduction de biocharge et d'élimination virale (nanofiltration) peuvent être réalisées. Ces procédés peuvent permettre de réduire ou d'éliminer le risque PNE.
2. Existe-t-il un contrôle régulier de la biocharge ?	Les pyrogènes les plus fréquemment rencontrés sont d'origine microbienne, une évaluation de la biocharge est un indicateur.
3. Le niveau de biocharge est-il maîtrisé ?	Le contrôle est réalisé avec des spécifications définies, les résultats sont dans la tendance.
4. Le niveau de biocharge est-il dû à des germes Gram négatif ?	Le risque devient acceptable si la biocharge est majoritairement constituée de microorganismes Gram négatif, car les éventuelles endotoxines générées sont détectables par la méthode LAL.
5. Existe-t-il une justification à l'absence de contrôle ?	Présence d'une délégation d'analyses, fournisseur audité et certifié, certificat d'analyse fourni à réception de la matière...

Méthode	Chapitre de référence	Pyrogènes détectés	Avantages	Inconvénient
Test pyrogènes lapin	Ph. Eur. 2.6.8	Tous les pyrogènes	Tous les pyrogènes détectés	Test in vivo, inadéquation avec la protection animale Manque de reproductibilité Variabilité liée au stress de l'animal Test non quantitatif
Test LAL	Ph. Eur. 2.6.14	Pyrogènes endotoxiques	Sensibilité Reproductibilité	Réactif d'origine animale PNE non détectés
Facteur C recombinant	Ph. Eur. 2.6.32	Pyrogènes endotoxiques	Sensibilité Reproductibilité Réactif d'origine synthétique	PNE non détectés
Test d'activation des monocytes (MAT)	Ph. Eur. 2.6.30	Tous les pyrogènes	Sensibilité Tous les pyrogènes détectés	Effort de validation

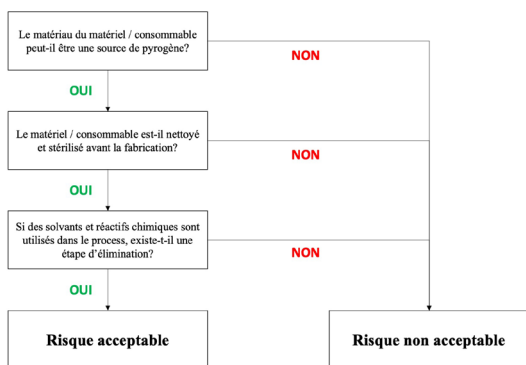
Tab2 : liste des substances mentionnées dans la littérature comme susceptibles d'avoir une action pyrogène

Question 2. Le risque d'apport de PNE par les AC primaires est-il acceptable ?

Cette question peut prendre en compte l'existence ou non d'un procédé validé de la réduction de la charge pyrogénique chez le fournisseur pendant le procédé de fabrication.^(10;37)

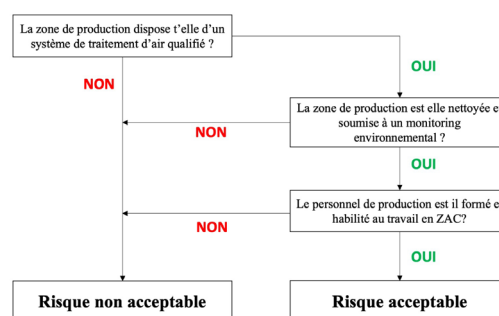
A noter que le lavage est un procédé de réduction de la biocharge qui peut également permettre de diminuer la charge pyrogène (validation spécifique à conduire).

Question 3. Le risque d'apport de PNE par les équipements de production est-il acceptable ?



Illust.3 : Le risque d'apport de PNE par les équipements de production est-il acceptable ?

Question 4. Le risque d'apport de PNE par l'environnement de production est-il acceptable ?



Illust.4 : Le risque d'apport de PNE par l'environnement de production est-il acceptable ?

Question 5. Détection de Pyrogènes en MAT sur les 3 lots de validation ?

En cas de réponse négative aux questions Q1 à Q4, le test MAT peut être réalisé sur les 3 lots de validation.

Si des pyrogènes sont détectés, une investigation doit être conduite pour définir l'origine de la présence du / des pyrogènes. En fonction des résultats de l'investigation, la mise en place d'un test MAT en routine pourra être envisagée.

4. Conclusion

L'outil présenté est un exemple d'approche qui peut être utilisé pour répondre à la problématique d'éventuelles présences de pyrogènes dans les produits injectables. Cette réflexion est à intégrer dans le cadre du développement d'un nouveau produit.

La récente parution de l'Annexe 1 ne fait qu'accroître la nécessité de conduire des analyses de risques à tous les niveaux afin de réduire les risques de contamination microbologique, particulaire et pyrogène. Ceci sera également renforcé avec la parution prochaine d'un nouveau chapitre au sein de la Pharmacopée Européenne, le chapitre 5.1.13 Pyrogénicité, en cours de revue pour commentaires.

Ce groupe de travail, constitué spontanément, montre encore à quel point tous les industriels sont confrontés à des problématiques similaires et que le travail en commun nous enrichit tous. →

Questions	Détails
Le matériel du matériel / consommable peut-il être une source de pyrogène ?	Il est difficile de répondre à cette question mais certains matériaux tels que le verre et l'inox ne sont pas considérés comme des sources potentielles d'apport de pyrogènes par leur procédé de fabrication. La question peut se poser pour certains plastiques susceptibles de relarguer des substances pyrogènes.
Le matériel / consommable est-il nettoyé et stérilisé avant la fabrication ?	Ces étapes réduisent les contaminations qu'elles soient particulaires et / ou microbiologiques et peuvent permettre d'atténuer le risque pyrogène.

References

1 T. SANDLE (2015), Assessing Non-endotoxin Microbial Pyrogens in relation to pharmaceutical processing, Institute of Validation Network, March 2015.

2 K. W. BRUNSON AND DENNIS W. WATSON (1974), Pyrogenic Specificity of Streptococcal Exotoxins, Staphylococcal Enterotoxin, and Gram-Negative Endotoxin, Department of Microbiology, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota 55455, April 1974.

3 T. SANDLE (2012), Pyrogens, endotoxin and the LAL test : An introduction in relation to pharmaceutical processing, Global BioPharmaceutical Resources, Newsletter, May 2012.

4 P. GRANDICS (2000), Pyrogens in parenteral pharmaceuticals, *Pharmaceutical Technology*, April 2000 24(4):26-34.

5 R. CHARONNAT, P. LECHAT (1950), Recherches sur la nature des pyrogènes des solutés injectables. Mémoires présentés à l'Académie de Pharmacie-séance de mai 1950, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 1950, 8(3):171-81.

6 A. I. BRAUDE, J. MCCONNELL, and H. DOUGLAS (1960), Fever from pathogenic fungi. *Journal of Clinical Investigation*, 1960, Aug; 39(8): 1266-1276.

7 I. GIMENES, C. CALDEIRA, O. A. FRANCA PRESGRAVE, W. CORREA DE MOURA, M. H. SIMOES VILLAS BOAS (2015) Assessment of pyrogenic response of lipoteichoic acid by monocyte activation test and rabbit pyrogen test, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 73 (2015) 356-360.

8 A. R. HAUSER, D. I. STEVENS, E. I. KAPLAN and P. M. SCHLIEVERT (1991), Molecular Analysis of Pyrogenic Exotoxins from *Streptococcus pyogenes* Isolates Associated with Toxic Shock-Like Syndrome, *Journal of Clinical Microbiology*, Aug. 1991, p. 1562-1567 Vol. 29, No. 8.

9 S. NEYTCHEFF (1963), The pyrogenic effect of polysaccharides of *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis* and *C. krusei*, *Zentralblatt für Bakteriologie*, 1963 Sep; 190:132-8.

10 P. MICHON, A. LARCAN, J.-M. PICARD, C. KLING (1960), Les accidents perfusionnels de type pyrogénique: Contribution à l'étude de la toxicité éventuelle de substances plastiques utilisées dans les dispositifs de perfusion, *Transfusion*, 1960, Volume 3, Issue 2, Pages 131-144.

11 C.A. DINARELLO, R.J. ELIN, L. CHEDID, and S. M. Wolff (1978), The pyrogenicity of the synthetic adjuvant muramyl dipeptide and two structural analogues. *Journal of Infectious Diseases*, 1978, (198) 138, 760-767.

12 L. JOHANNSEN, J. WECKE, F. OBAL Jr and J.M. KRUEGER (1991), Macrophages produce somnogenic and pyrogenic muramyl peptides during digestion of staphylococci. *American Journal of Physiology*, 1991, 260, R126-R133.

13 D. FUMAROLA, I. MUNNO, C. MARCUCCIO and G. MIRAGLIOTTA (1986), Endotoxin-like activity associated with Lyme disease Borrelia, *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene*, 1986, 263, 142-145.

14 A. THOMSEN, H. LOPPNOW (1995), Cytokine production by mononuclear cells following stimulation with a peptide-containing, endotoxin-free *Escherichia coli* extract. *Arzneimittelforschung*, 1995 May;45(5):657-61.

15 R. J. ELIN and A. E. UTTER (1980), Positive *Limulus* amoebocyte lysate reactions with polyribonucleosinic acid x polyribocytidylic acid. *Journal of Clinical Microbiology*, 1980, 12 (4), 502-505.

16 S.J. WONN and M.T. LIN (1993), Endogenous pyrogen formation by human blood monocytes stimulated by polyribonucleosinic acid x polyribocytidylic acid. *Experientia*, 1993, Feb 15;49(2):157-9.

17 J.S. COWDERY, J.H. CHACE, A.K. YI, A.M. KRIEG (1996), Bacterial DNA induces NK cells to produce IFN-gamma in vivo and increases the toxicity of lipopolysaccharides. *Journal of Immunology*, 1996, Jun 15;156(12):4570-5.

18 T. SPARWASSER, T. MIETHKE, G. LIPFORD, K. BORSCHERT, H. HÄCKER, K. HEEG, H. WAGNER (1997), Bacterial DNA causes septic shock, *Nature*, 1997 Mar 27;386(6623):336-337.

19 H. WEXLER and J.D. OPPENHEIM (1979), Isolation, characterization, and biological properties of an endotoxin-like material from the Gram-positive organism *Listeria monocytogenes*. *Infection and Immunity*, 1979, 23, 845-857.

20 J.G. VALLEJO, C.J. BAKER, M.S. EDWARDS (1996), Roles of the bacterial cell wall and capsule in induction of tumor necrosis factor alpha by type III group B streptococci. *Infection and Immunity*, 1996, 64(12):5042-5046.

21 O. TOIEN and J.B. MERCER (1996), Thermosensitivity is reduced during fever induced by *Staphylococcus aureus* cell walls in rabbits. *Pflügers Archiv, European Journal of Physiology*, 1996, 432, 66-74.

22 S.P. HACKETT, D.L. STEVENS (1992), Streptococcal toxic shock syndrome: synthesis of tumor necrosis factor and interleukin-1 by monocytes stimulated with pyrogenic exotoxin A and streptolysin O. *The Journal of Infectious Diseases* 1992 May;165(5):879-885.

23 D. FITZGERALD, I. PASTAN (1993), *Pseudomonas* exotoxin and recombinant immunotoxins derived from it, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1993, Jun 23;685:740-745.

24 S. BHAKDI, F. GRIMMINGER, N. SUTTORP, D. WALMRATH, W. SEEGER (1994), Proteinaceous bacterial toxins and pathogenesis of sepsis syndrome and septic shock: the unknown connection. *Medical Microbiology and Immunology*, Berlin, 1994, 183, 119-144 (published erratum appears in *Medical Microbiology and Immunology*, Berlin 183, 343-344).

25 S. HOULDSWORTH, P.W. ANDREW AND T.J. MITCHELL (1994), Pneumolysin stimulates production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta by human mononuclear phagocytes. *Infection and Immunity*, 1994, 62, 1501-1503.

26 T. MURAI I, Y. NAKAGAWA, Y. OGAWA (1996), Potentiation of lethal endotoxin shock by streptococcal pyrogenic exotoxin in rabbits: possible relevance of hyperreactivity of macrophages to endotoxin. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 1996, 13(4), 269-272.

27 L.A. CARSON, L.A. BLAND, L.B. CUSICK, M.S. FAVERO, G.A. BOLAN, A.L. REINGOLD and R.C. GOOD (1988), Prevalence of nontuberculous mycobacteria in water supplies of hemodialysis centers. *Applied Environmental Microbiology* 1988, 54(12), 3122-3125.

28 G. RAWADI, S. ROMAN-ROMAN (1996), *Mycoplasma* membrane lipoproteins induced proinflammatory cytokines by a mechanism distinct from that of lipopolysaccharide. *Infection and Immunity*, 1996, 64(2):637-643.

29 V.S. BARWICK, M.H. WOOLEN, J.F. BRADFIELD, R.D. MYERS (1994), Fever of unknown origin: due to *C. albicans* or other fungi acting on the hypothalamus? *Brain Research*, 1994 Jan 28;635(1-2):1-8.

30 D.W. BARRY, R.E. MAYNER, H. D. HOCHSTEIN, R.C. DUNLAP, S.C. RASTOGI, J.E. HANNAH, R.J. BLACKBURN, J.L. SULLIVAN, R.J. GERETY (1976), Comparative trial of influenza vaccines. II. Adverse reactions in children and adults. *American Journal of Epidemiology* 1976, 104 (1), 47-59.

31 K.J. JAKEMAN, C.R. BIRD, R. THORPE, H. SMITH, C. SWEET (1991), Nature of the endogenous pyrogen (EP) induced by influenza viruses: lack of correlation between EP levels and content of the known pyrogenic cytokines, interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor. *Journal of General Virology*, 1991, 72, 705-709.

32 S. BECKER, J. QUAY, J. SOUKUP (1991), Cytokine (tumor necrosis factor, IL-6, and IL-8) production by respiratory syncytial virus-infected human alveolar macrophages. *Journal of Immunology* 1991, 147(12):4307-4312.

33 A.M. ALLUWAIMI, H. SMITH, C. SWEET (1994), Role of surface glycoproteins in influenza virus pyrogenicity. *Journal of General Virology* 1994, 75, 2835-2840.

34 D.M. CHANG, M.F. SHAO (1994), Production of interleukin-1 (IL-1) and IL-1 inhibitor by human monocytes exposed to dengue virus. *Journal of Infectious Diseases* 1994, 170 (4), 811-817

35 M. KUROKAWA, M. IMAKITA, C.A. KUMEDA, K. SHIRAKI (1996), Cascade of fever production in mice infected with influenza virus. *Journal of Medical Virology* 1996, 50 (2), 152-158.

36 G.E. PRICE, R.J. FENTON, H. SMITH, C. SWEET (1997), Are known pyrogenic cytokines responsible for fever in influenza? *Journal of Medical Virology* 1997, 52 (3), 336-340.

37 K.M. MILLER, J.M. ANDERSON (1988), Human monocyte/macrophage activation and interleukin 1 generation by biomedical polymers. *Journal of Biomedical Material Research* 1988, 22 (8), 713-731.

38 B. HENDERSON, M. WILSON (1996), Cytokine induction by bacteria: beyond lipopolysaccharide, *Cytokine* 1996, 8 (1)269-282.

39 M. LAUDE-SHARP, N. HAEFFNER-CAVAILLON, M. CAROFF, F. LANTREIBECQ, C. PUSINERI, M.D. KAZATCHKINE (1990), Dissociation between the interleukin 1-inducing capacity and *Limulus* reactivity of lipopolysaccharides from gram-negative bacteria. *Cytokine*. 1990, 2(4):253-258.

40 R. CHARONNAT, P. LECHAT (1951), Research on the nature of pyrogens in injection solutions. II. Attempts of quantitative determination of pyrogenic substances; pyrogenic index *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1951, 9(1):22-30.

41 L. Dubreuil et Ch. Romond (1981), Le pyrogène bactérien. *Bulletin de la société de pharmacie de Lille* 1981, 1:11-18

42 J.H. GONG, H. SPRENGER, F. HINDER, A. BENDER, A. SCHMIDT, S. HORCH, M. NAIN, D. GEMSA (1991), Influenza A virus infection of macrophages: enhanced tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene expression and lipopolysaccharide-triggered TNF-alpha release. *Journal of Immunology*, 1991, 147 (10), 3507-3513.



Pourquoi choisir la production d'Eau PPI par voie membranaire ?

De plus en plus d'industriels adoptent la technologie membranaire comme alternative pour produire l'Eau Pour Préparations Injectables, en raison des nombreux bénéfices qu'elle apporte.



Découvrez en plus dans notre nouveau livre blanc !



Améliorer l'efficacité & la fiabilité de la qualification AVI : Détermination du nombre optimal de runs avec la méthode KNAPP.

Par Robin VAN MECHELEN, Eyetec & Jérémy UDÉ, LEO Pharma

Selon les requis réglementaires, la qualification d'une machine d'inspection automatique consiste à démontrer que la performance de détection des défauts connus est équivalente ou meilleure que le mirage manuel. La méthodologie la plus couramment utilisée est la méthode Knapp & Kushner.



Cet article se limite aux défauts particules et les données présentées sont à titre d'exemple.

1. Knapp et Kushner : La méthode de comparaison mirage manuel versus mirage automatique

Lors de l'implantation d'une mireuse sur le site de LEO Pharma à Vernouillet, il a été naturel de se baser sur cette méthode de qualification. La méthode Knapp & Kushner se compose de deux parties : mirage manuel et mirage automatique. Les résultats de ces deux parties sont ensuite comparés.

a. Mirage manuel : Établir la performance de référence

La première étape a été de définir la performance de détection du mirage manuel. Elle constitue la référence utilisée pour évaluer le mirage automatique.

Un test kit a été constitué de façon à avoir 10% d'unités avec un défaut particules et 90% d'unités conformes. Ce ratio permet d'éviter un potentiel biais lors du mirage manuel. Les types de particules connues de la production routine ont été incluses dans le test kit : particules de verre, inox, joint de piston, différents plastiques et fibres. Chaque type de particule a été également représenté par plusieurs tailles "ex : particule de joint de piston de 50µm à 1000µm".

Pour l'inspection manuel du test kit, 5 mireurs habilités et représentatifs du panel global ont été sélectionnés. Chaque mireur a inspecté le test kit 10 fois en documentant le résultat de chaque unité mirée.

Après le mirage manuel, les 50 résultats par unités ont permis de calculer les PoD individuelles (Probability of Detection : "0% - 100%" de détection).

→

N°unité	Taux de détection individuel		Zone de rejet	
	Manuel	Auto	Manuel	Auto
1	80%		80%	
2	63%		-	
*				
49	12%		-	
50	78%		78%	
51	96%		96%	
*				
97	100%		100%	
98	40%			
99	88%		88%	
100	95%		95%	
RZE	-	-	88%	

Tableau 1 – Exemple compilation des résultats du mirage manuel

Nous avons pu ensuite classer chaque unité dans une des trois catégories suivantes :

- 0% ≤ PoD < 30% : Zone d'acceptation
- 30% ≤ PoD < 70% : Zone grise
- 70% ≤ PoD ≤ 100% : Zone de rejet.

La zone qui nous intéresse pour la suite de l'étude Knapp est la zone de rejet. Les particules dans cette zone sont utilisées pour le calcul du mRZE (Manual Reject Zone Efficiency), qui représente la performance

du mirage manuel. Cet indicateur du Knapp manuel représente la moyenne de détection des unités détectées à 70 % et plus.

$$mRZE = \frac{\text{Somme des PoDs des unités avec PoD} \geq 70\%}{\text{nombre d'unités dans la zone de rejet}} \times 100 \%$$

Le tableau 1 montre un exemple de compilation des résultats du mirage manuel. Tous les taux de détection détectés à 70% ou plus sont pris en compte pour calculer le RZE du mirage manuel. Les taux de



SOLUTIONS PERSONNALISÉES POUR ISOLATEURS & RABS

GLOVE & SLEEVE TESTER®

Développé et fabriqué par JCE Biotechnology, le GST® permet de tester l'intégrité de vos gants et manchettes sur isolateurs et RABS selon les recommandations de l'Annexe 1.

- ▶ Détection des gants via RFID
- ▶ Ergonomie optimale
- ▶ Dossier de qualification
- ▶ Traçabilité des résultats
- ▶ Conforme 21 CFR Part 11
- ▶ Rapports PDF

Spécifications

- Détection de trou : à partir de 100 µm
- Configuration : rond ou ovoïde, sur mesure
- Batterie : lithium-ion grande capacité > 50 tests
- Pression d'épreuve : de 1000 à 3000 Pa



détection inférieurs à 70% sont exclus du calcul.

b. Mirage automatique : Atteindre la performance du mirage manuel

La seconde étape est le calcul du aRZE (Automatic Reject Zone Efficiency) de la mireuse automatique.

Le critère d'acceptation est basé uniquement sur les unités de la zone de rejet définie par l'étude du mirage manuel. La moyenne des taux de détection des unités de la zone de rejet automatique doit être égale ou supérieure au taux de détection manuel, aRZE ≥ mRZE. Les unités des zones d'acceptation et grise peuvent également être évaluées sur la mireuse automatique à titre informatif.

$$aRZE = (\text{Somme des PoD automatique des unités avec PoD manuel} \geq 70\%) / (\text{nombre d'unités dans la zone de rejet}) \times 100 \% \geq mRZE$$

Les unités ont été inspectées en boucle devant les stations d'inspection 50 fois. Un rapport est ensuite édité, il indique le taux de détection par unité.

Le tableau 2 montre un exemple du calcul du aRZE. Uniquement les unités dans la zone de rejet du mirage manuel sont prises en compte pour le aRZE. Nous pouvons observer que les unités de la zone grise ou de la zone d'acceptation du mirage manuel, détecté à 70% ou plus par le mirage automatique ne sont pas pris en compte pour le aRZE (e.g. unité 2). Inversement, les unités détectées à moins de 70% par le mirage automatique, et présentes dans la zone de rejet du mirage manuel sont prises en compte (cf unité 99).

Nous pouvons ensuite comparer le RZE automatique au RZE manuel.

N°unité	Taux de détection individuel		Zone de rejet	
	Manuel	Auto	Manuel	Auto
1	80%	100%	80%	100%
2	63%	80%	-	-
*				
49	12%	30%	-	-
50	78%	90%	78%	90%
51	96%	95%	96%	95%
*				
97	100%	90%	100%	90%
98	40%	10%	-	-
99	88%	65%	88%	65%
100	95%	100%	95%	100%
RZE	-	-	88%	91%

Tableau 2 - Exemple compilation des résultats du mirage manuel et automatique

Plus d'informations concernant la méthode de qualification, dans le guide du GIC A3P Inspection Visuelle : VOL. N° 12 // Sept. 2022 // "Bonnes pratiques pour la mise en œuvre d'un procédé d'inspection visuelle automatique pour des produits injectables" (disponible sur le site www.a3p.org/guide-scientifique-technique/).

c. Confirmation de détection par analyse des images et naissance d'une problématique

Les images des unités considérées non conformes par les stations d'inspection ont été enregistrées durant l'exécution pour une vérification a posteriori. Du fait de la présence acceptable de bulles et microbulles dans notre produit durant le procédé d'inspection,

nous voulions nous assurer que la raison de détection des unités défectueuses était en lien avec le défaut particule.

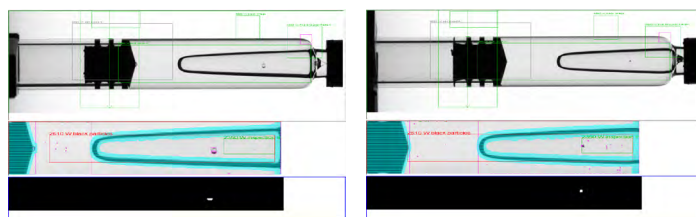


Figure 1 - Détection pour particule de joint de piston (vrai défaut) VS bulle (faux rejet)

Ainsi, la dernière étape a été de confirmer les taux de détection obtenus par l'analyse des images. Cette vérification s'est révélée très chronophage. En effet, les premiers essais ont montré qu'environ 4000 séquences d'images avait été sauvegardées !

Cela s'explique par le fait que chaque unité avait été inspectée par plusieurs caméras 50 fois. Ne pouvant pas agir sur les facteurs "nombre d'unités" et "nombre de caméras" afin de réduire le temps de vérification, cette problématique nous a amené à nous questionner sur le nombre d'inspections nécessaire à réaliser pour chacune des unités. Pouvons-nous réduire le nombre d'inspections ? A partir de combien d'inspections peut-on considérer que les RZE sont statistiquement représentatif ? Il est souvent évoqué 10 fois, minimum 30 ou identique au manuel (50 dans notre cas). Mais y a-t-il une méthode représentative sur le nombre de passages minimum ?

2. Les tables de Knapp et Abramson

a. Etude

Pour donner une méthode représentative sur le nombre de passage, nous pouvons nous référer à l'étude de Knapp et Abramson, décrite dans le manuel "Liquid - and surface-borne particle Measurement handbook" par Julius Z. Knapp, Thomas A. Barber et Alvin Lieberman. Dans l'étude, Knapp et Abramson décrivent une méthode de validation sur le nombre d'inspection permettant de démontrer de façon significative une "performance équivalente ou meilleure". Les expérimentations de validation Knapp et Abramson ont été démontrées par répétition et les résultats statistiques de ces expérimentations ont été exprimés dans des tables. Plusieurs tables ont été élaborées, en fonction des différentes méthodes d'inspection (e.g. MVI vs. AVI, MVI vs. AVI suivi par une réinspection en AVI.). Dans cet article, nous nous limiterons aux tables MVI vs AVI. Les tables sont divisées en 3 catégories : RZNI - 1.0, RZNI - 1.1, RZNI - 1.2, montré en Figure 2.

RZNI - 1.0	M1/A1					M: 0.70 - 1.00, A: 0.70 - 0.79				
	RZE(M1) 0.70	0.71	0.72	RZE(A1) 0.73	0.74	0.75	0.76	0.77	0.78	0.79
0.70	1818	1800	1782	1764	1745	1726	1706	1686	1665	1644
0.71	1800	1782	1764	1745	1726	1706	1686	1665	1644	1623
0.72	1782	1764	1745	1726	1706	1686	1665	1644	1623	1601
0.73	1764	1745	1726	1706	1686	1665	1644	1623	1601	1579
0.74	1745	1726	1706	1686	1665	1644	1623	1601	1579	1556
0.75	1726	1706	1686	1665	1644	1623	1601	1579	1556	1533
0.76	1706	1686	1665	1644	1623	1601	1579	1556	1533	1509
0.77	1686	1665	1644	1623	1601	1579	1556	1533	1509	1485
0.78	1665	1644	1623	1601	1579	1556	1533	1509	1485	1461
0.79	1644	1623	1601	1579	1556	1533	1509	1485	1461	1436
0.80	1623	1601	1579	1556	1533	1509	1485	1461	1436	1411
0.81	1601	1579	1556	1533	1509	1485	1461	1436	1411	1385
0.82	1579	1556	1533	1509	1485	1461	1436	1411	1385	1359
0.83	1556	1533	1509	1485	1461	1436	1411	1385	1359	1332
0.84	1533	1509	1485	1461	1436	1411	1385	1359	1332	1305
0.85	1509	1485	1461	1436	1411	1385	1359	1332	1305	1278
0.86	1485	1461	1436	1411	1385	1359	1332	1305	1278	1250
0.87	1461	1436	1411	1385	1359	1332	1305	1278	1250	1221
0.88	1436	1411	1385	1359	1332	1305	1278	1250	1221	1193
0.89	1411	1385	1359	1332	1305	1278	1250	1221	1193	1163
0.90	1385	1359	1332	1305	1278	1250	1221	1193	1163	1134
0.91	1359	1332	1305	1278	1250	1221	1193	1163	1134	1104
0.92	1332	1305	1278	1250	1221	1193	1163	1134	1104	1073
0.93	1305	1278	1250	1221	1193	1163	1134	1104	1073	1042
0.94	1278	1250	1221	1193	1163	1134	1104	1073	1042	1011
0.95	1250	1221	1193	1163	1134	1104	1073	1042	1011	979
0.96	1221	1193	1163	1134	1104	1073	1042	1011	979	947
0.97	1193	1163	1134	1104	1073	1042	1011	979	947	914
0.98	1163	1134	1104	1073	1042	1011	979	947	914	881
0.99	1134	1104	1073	1042	1011	979	947	914	881	847
1.00	1104	1073	1042	1011	979	947	914	881	847	813

N/RZN=I, 914/80=11.42 , soit 12 inspections

Ce cas pratique montre que le nombre d’inspections des unités dans le test kit peut être diminué fortement. Nous pouvons voir également que le nombre d’unités dans la zone de rejet peut avoir un impact important sur le nombre d’inspections du test kit. Dans notre exemple, un mRZE/aRZE de 88% avec 80 unités dans la zone de rejet nécessitent minimum 12 inspections. Une même configuration mRZE/aRZE de 88% avec 30 unités dans la zone de rejet nécessiterait 31 inspections. Nous pouvons observer également que plus les performances mRZE/aRZE sont faibles, plus le nombre d’inspections du kit doit être important et inversement. Dans notre exemple, une même configuration de 80 unités dans la zone de rejet avec un mRZE/aRZE de 75% nécessiterait 21 inspections.

3. Conclusion

L’utilisation des tables de Knapp et Abramson permet de déterminer rationnellement le nombre d’inspections minimum lors des qualifications manuelles et automatiques. En utilisant les tables de Knapp et Abramson, nous avons diminué le nombre de passages dans la mireuse et donc le nombre d’images à vérifier. Ainsi, le temps d’exécution de la qualification automatique a été fortement réduit.

Il y a un avantage intéressant à utiliser ces tables également pour le Knapp manuel afin de diminuer le temps et le coût associé de son déroulement. La difficulté peut venir de l’estimation du mRZE et du nombre d’unités dans la zone de rejet avant déroulement du Knapp manuel. Cependant, l’expérience acquise lors des études de mirage manuel déjà réalisées peuvent être utiles à cette estimation. La bonne pratique serait néanmoins d’inspecter le test kit quelque fois de plus pour s’assurer d’entrer dans les tables de Knapp et Abramson.

Glossaire

aRZE	Automatic Reject Zone efficiency
AVI	Automated Visual Inspection
mRZE	Manual Reject Zone efficiency
MVI	Manual Visual Inspection
PoD	Probability of Detection
RZE	Reject Zone Efficiency
RZN	Number of contains in Reject Zone
RZNI	Reject Zone Number of Inspections

References

- *Generalized methodology for Evaluation of parental inspection procedures (Julius Z. Knapp and Harold K. Kushner, PDA J Pharm Sci and Tech 1980, 34 14-61)*
- *Automated particulate inspection systems: Strategies and implications (Julius Z. Knapp and Lee R, ABRAMSON, J Pharm Sci and Tech 1990, 44 74-107)*
- *Evaluation and Validation of Nondestructive Particle Inspection Methods and Systems (Julius Z. Knapp, Thomas A. Barber and Alvin Lieberman, Liquid- and surface-borne particle measurement handbook 1996, 295 – 450)*

SOLUTIONS DE DÉTERGENCE ET DE DÉSINFECTION

INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

INDUSTRIE COSMÉTIQUE

GMP | GOOD MANUFACTURING PRACTICES



CHRISTEYNS
LIFE SCIENCES

Apporter un soutien technique et opérationnel complet



Optimiser les protocoles de nettoyage en place

Proposer des solutions stériles et non stériles



Définir des solutions de détergence complètes

Former et accompagner les audits

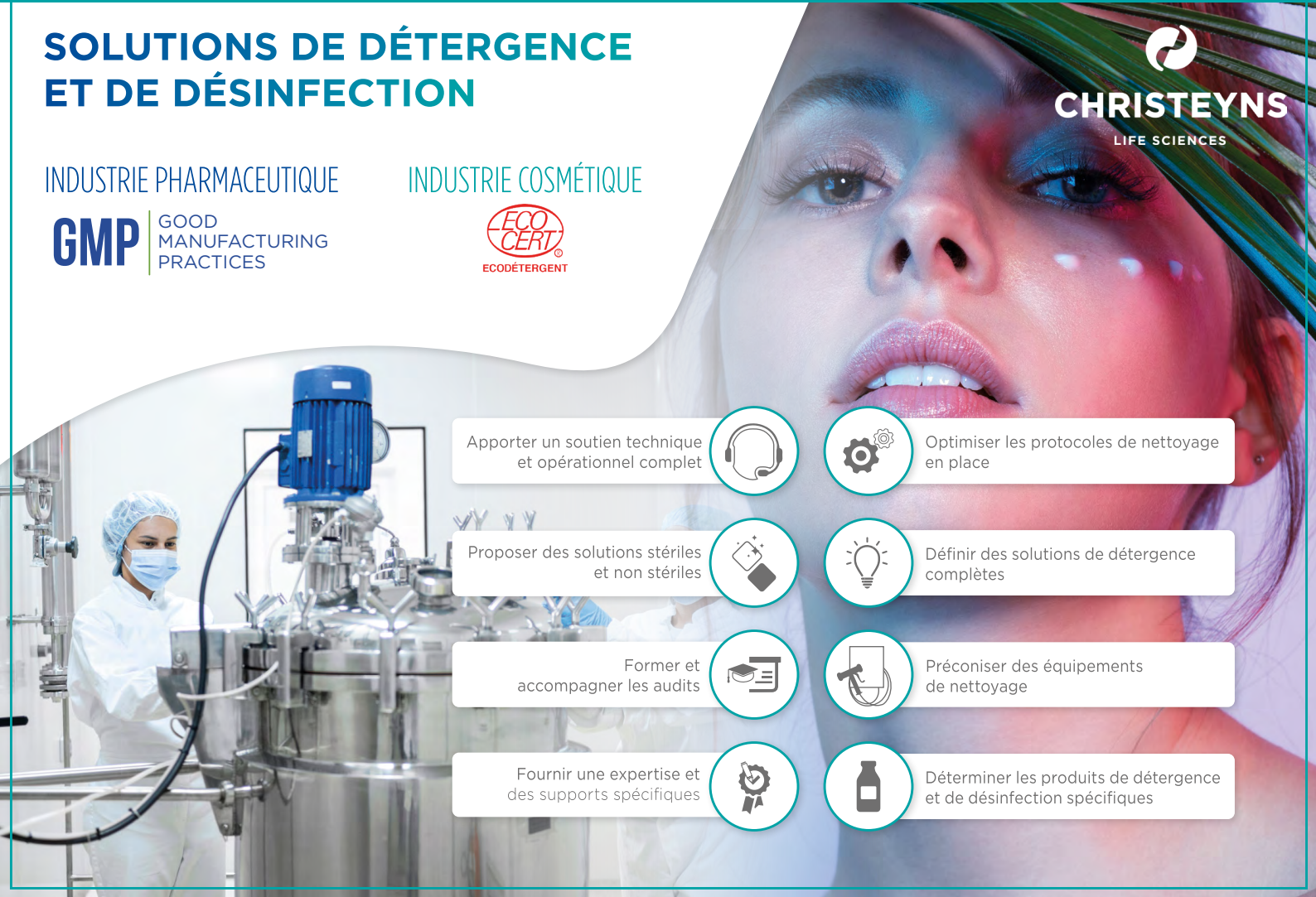


Préconiser des équipements de nettoyage

Fournir une expertise et des supports spécifiques



Déterminer les produits de détergence et de désinfection spécifiques



Case Study: Effective Sterile Powder Transfer for Parenteral Drug Products.

Par Christian DUNNE, CHARGEPOINT TECHNOLOGY & Matt HOFACRE, STERIS LIFE SCIENCES

Evonik specialized in complex parenteral medications. Its facility in Birmingham, Alabama, manufactures using fill-finish lines designed to handle any number of products, each with its own specific needs.

The most recently qualified line at Evonik's facility is the VarioSys® production system. The VarioSys® fill line offers high output and flexibility, with options to fill both powder and liquid products in an aseptic environment. VarioSys® is optimized for continuous filling and efficiency, allowing the product to move through the fill line in the shortest amount of time.



Birmingham, AL

- Parenteral Drug Contract Manufacturing Facility
- Competence center for polymeric microparticles and nanoparticles
- Excipient design and production
- Powder and liquid product fill finish capabilities



Photo1: Evonik Industries-Birmingham, AL

Streamlined product filling is ideal for high-output manufacturing and requires a method to continuously add product to the fill machine without disrupting the line operation. When working with a variety of clients, it is difficult to transfer product from a container to the filling equipment without exposing it to a non-aseptic environment.

Eliminating product exposure is not only critical to the sterility of the product and therefore the patient, but also to the operators directly handling the product vessels and making the connections. Powder products form clouds of dust when released and can harm operators, especially when working with products with low occupational exposure limits.

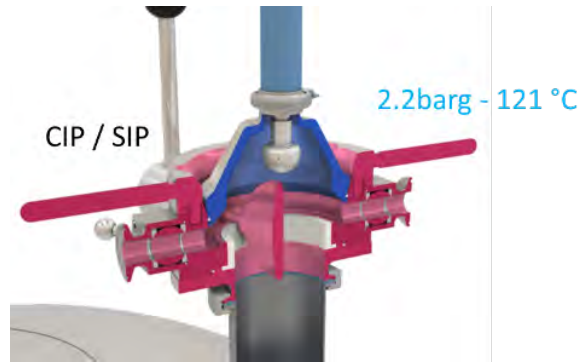
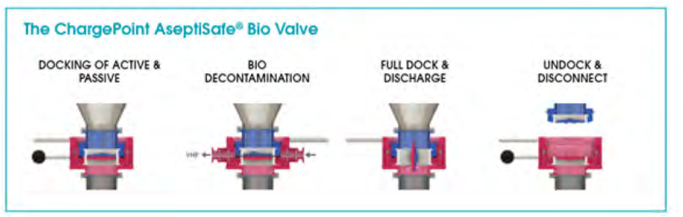
With the flexibility incorporated into the rest of the VarioSys® fill line, Evonik needed an equally flexible solution to continuously supply powder products to the isolator without compromising sterility or operator safety.

1. Selecting a Vendor

After reviewing multiple solutions, Evonik selected the ChargePoint AseptiSafe® Bio Valve due to its STERIS Vaporized Hydrogen Peroxide (VHP®) biodecontamination capability. This provided Evonik with the highest degree of product protection by maintaining a Grade A level (ISO 5) environment within the sterile flow path³.

The concept of the Bio valve transfer system was to create a sealed chamber where the contamination present in the room can be removed to provide a validated clean space for the product to be transferred through. The criticality of the connection and transfer point for product is cited in the EU GMP guide Annex 1 as the greatest potential source of contamination for product transfer into or out of the aseptic core and one which needs to be carefully considered.

→



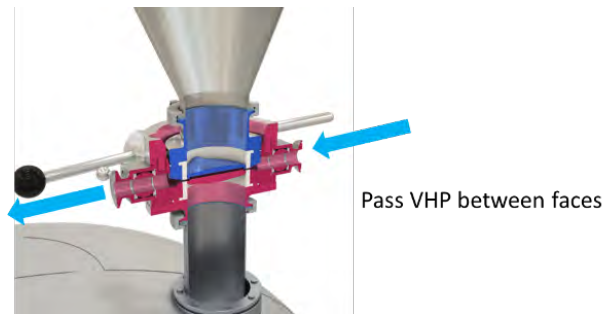
The decontamination of the Bio valve chamber is a two-step sterilisation process.

Primary Sterilisation

Both the container and passive valve are pre sterilised off-line prior to sterile product being loaded into the assembly. The Active half of the system which is mounted on the outside of the filling line and has a product feed chute direct through the wall of the isolator into the product hopper is washed and steamed in place. A CIP/SIP cap is mounted into the active which allows the disc to be opened, where WFI is used to wash the active and product feed chute, steam is then introduced in order to sterilise all product contact faces of the product path into the isolator chamber and waiting product hopper.

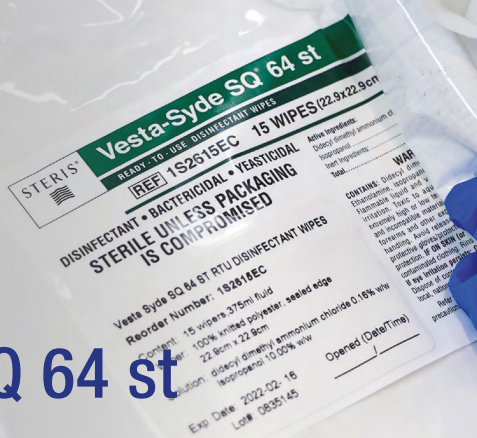
Secondary Bio Decontamination

For the second step of sterilisation, a robust bio decontamination process is developed for the system. This ensures that any contamination picked up by the passive half of the system during transit into the cleanroom can be removed in a validated way.



Vesta-Syde® SQ 64 st Ready-to-Use Disinfectant Wipes

Save time & eliminate preparation errors



For decontamination the ChargePoint AseptiSafe® Bio Valve was coupled with a STERIS's VHP® 1000ED Biodecontamination Unit, a versatile and portable VHP® machine with the flexibility to decontaminate a variety of enclosure types and adapt to manufacturing process requirements.

Mobile units are ideal in cleanrooms with limited space because they can be completely removed from the room when not in use. This allows for process-specific equipment to occupy the area and free up the VHP® unit to decontaminate other enclosures.

STERIS also offers integrated VHP® products that can be installed outside of the cleanroom space and piped to the target decontamination area, which is ideal for applications needing dedicated VHP® to a biodecontamination process or space.



Photo2: The STERIS VHP® 1000ED Biodecontamination Unit Decontaminating the ChargePoint AseptiSafe Bio Valve®

2. Process Improvement

During extended filling processes, it is common for product containers to be replaced when one is emptied. The ChargePoint AseptiSafe® Bio Valve and STERIS's VHP® 1000ED Biodecontamination Unit allow this to occur aseptically, under one hour, which is critical to sustaining line operation.

The ChargePoint AseptiSafe® Split Butterfly Valve design completely closes off the connection to the product container and the isolator, which maintains sterility throughout the entire process.⁴

From there, the new container is connected, and STERIS's VHP® 1000ED Biodecontamination Unit performs a decontamination cycle that lasts approximately 45 minutes. Following the cycle, the filling equipment is reloaded with new product and the filling continues without interruption.

Having the transfer device on the outside of the line also allows for scale up of product transfer. Allowing modification in the container size volume and shape with little or no alteration to the filling. If the product container had need to be brought inside the line to perform the transfer it would have resulted in a much larger chamber and considerable ergonomic challenges of handling a large container while working through an isolator. This has been avoided by implementing a direct product transfer device on the outside of the line.

3. AseptiSafe® Bio Valve Application

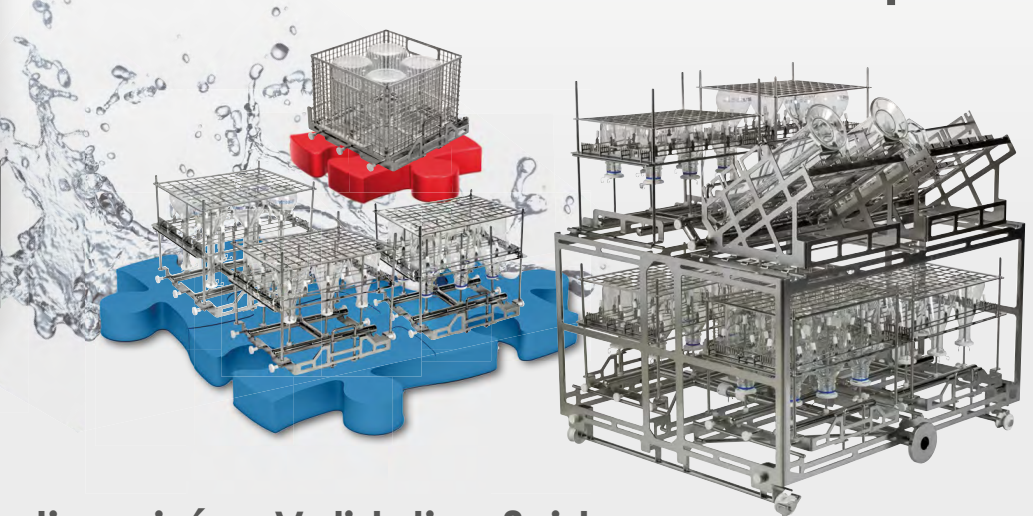
For a single client, the ability to aseptically connect and disconnect the product vessel promptly is crucial to the performance of its powder active pharmaceutical ingredient (API). The product vessel has a high tendency to bridge and is prone to clumping when not flowing. This becomes problematic when the ChargePoint AseptiSafe® Bio Valve is closed with the product resting within the vessel. To combat this, the



NOUVEAUTÉ

Paniers flexibles & modulaires

Choisissez vos modules. Créez votre panier.



Projet rapide • Gestion aisée • Validation fluide

**Résultats de nettoyage parfaits
dans votre laveur de pièces de contact**



product vessel is disconnected and inverted periodically to provide gentle aeration to the product and improve flowability.

- VHP (Vaporized Hydrogen Peroxide) utilized to remove contamination at point of fill.
- Achieves a 10⁻⁶ log reduction of the space between the active and passive valves.^{4,5}
- “Removes the Room & Operator contamination in a validated way”⁴.
- Providing a Sterile transfer of material within Grade B/C clean room.

4. Biodecontamination Cycle Development

The biodecontamination cycle for the Evonik-ChargePoint AseptiSafe® Split Butterfly Valve was designed using STERIS VHP cycle development methodology.

A 6-log populated *Geobacillus stearothermophilus* Biological Indicator (BI) and a Chemical Process Indicator (CI) were placed in the space created between the active and passive sides of the ChargePoint AseptiSafe® valve.

Surface temperature monitoring is performed on the valve during the development process. The temperature during injection is ~ 40-49 °C. This allows for high VHP concentrations (~1900-4000 ppm) and prevention of VHP condensation, allowing for a fast and efficient cycle.



Photo5: Photo of Biological Indicator, Chemical Process indicator, and thermocouple adhered to the surface of the ChargePoint AseptiSafe Bio Valve®

Cycle Evaluation

A total of 6 biodecontamination cycles were completed: 3 engineering cycles to determine the optimal cycle conditions and 3 reproducibility for validation at the final set cycle parameters. The VHP® Cycle for this application consist of three parts: Dehumidification ‘Warmup’, Biodecontamination, and Aeration (see Figure 6).

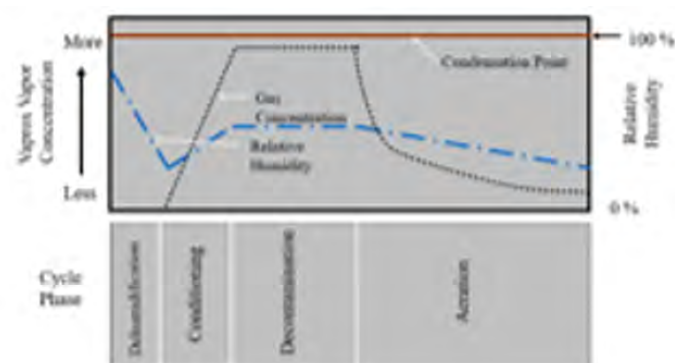


Figure 6: Standard VHP Biodecontamination Cycle

Cycle Parameters

During the engineering phase, the initial biodecontamination cycle trial started at 7 minutes with a ‘warmup’ cycle of 9 minutes. During Cycle 1, the BIs exhibited microbial growth. As a result, the biodecontamination cycle time was increased to 9 minutes with no BI microbial growth. To ensure effective biodecontamination the engineering cycle time was increased to 11 minutes (1.8 min D value) with a ‘warmup’ cycle of 12 mins. The 3 reproducibility runs were performed at the final engineering cycle parameters (12 minute warmup, 11 minute decontamination, 25 minute aeration). The valve was allowed to cool to a starting temp of ~20 deg C in between cycles.

Results

All reproducibility runs performed at the final set parameters yielded successful results. Biological indicators indicated no microbial growth and chemical indicators exhibited VHP exposure. Controls for each quality assurance device were recorded with desired results (Positive control for BIs, no change in exposure for CIs).

Cycle #	Warm Up	Decont.	Aeration	Results
(Eng.) # 1	9 mins	7 mins	25 mins	Growth
(Eng.)#2	10 mins	9 mins	25 mins	No Growth
(Eng.) #3	12 mins	11 mins	25 mins	No Growth
(Rep.) #4	12 mins	11 mins	25 mins	No Growth
(Rep.) #5	12 mins	11 mins	25 mins	No Growth
(Rep.) #6	12 mins	11 mins	25 mins	No Growth

Figure 7: Cycle parameters and Biological Indicator Results

Conclusion

During cycle development, a successful decontamination cycle was developed for the material transfer. With the parameters in place, the operator can connect the VHP® unit to the ChargePoint AseptiSafe® valve, select and start the validated cycle prior to aseptic material transfer.

“The system developed by ChargePoint and STERIS has allowed Evonik to dramatically decrease turnaround time when running high-volume powder filling projects that require multiple product containers. 1000ED Biodecontamination Unit has allowed us to maintain the highest integrity when performing aseptic product transfer in compliance with EU GMP Annex 1.”³



Références

- [1] Peck, R. (2019). Sterile Powder Filling Presents Unique Challenges. VxP Pharma. <https://www.vxppharma.com/sterile-powder-filling-presents-unique-challenges/>
- [2] Sedo, K., Candan, S., (2020). 2019 Global Drug Delivery & Formulation Report: The Drug Delivery and Formulation Pipeline. Drug Development & Delivery, 20 (5), 16-22. <https://drug-dev.com/issues/june-2020-coming-soon/>
- [3] Evonik Corporation - Birmingham Laboratories; 750 Lakeshore Parkway, Birmingham, AL, 35211, USA
- [4] ChargePoint Technology Ltd., Venture Point Business Park, 58 Evans Rd, Liverpool, L23 9PB, United Kingdom.
- [5] STERIS, 5960 Heisley Road, Mentor, OH, 44060, United States.



Lyophilisateur Tofflon

Expertise, rapidité & fiabilité pour vos projets !

Représentant exclusif de Tofflon en France, Pharmtec a une grande expérience de la gestion de projet multilingue et une expertise reconnue. De la demande d'informations à l'achat, jusqu'à la livraison et à la qualification, nous accompagnons l'équipe du client.

Gestion de projet franco-chinoise

- Coordination
- Expertise multilingue
- Gestion de projet fluide

Délai de fabrication

- Lyophilisateur - 6 mois
- Ligne de remplissage - 6 mois
- Ligne Lyo complète - 6 à 8 mois

SAV *Tofflon*

- Tofflon Europe Service Groupe
- Volume de stock important
- Réactivité & disponibilité

Leader mondial des lyophilisateurs, Tofflon propose également des lignes de remplissage aseptiques. Tofflon produit chaque année + de 400 lyophilisateurs et + de 150 lignes de remplissage.

www.pharmtec.biz