

la vague.

abp.org

le magazine

de la pharma et des biotechs Avril - mai - juin 2025

n°85

L'intérêt de la désinfection automatisée des surfaces d'un RABS par décontamination aérienne

Deciphering the complex characteristics of nanomedicines

L'intérêt de la désinfection automatisée des surfaces d'un RABS par décontamination aérienne

Exigences croisées de la norme ISO 13408-2 et de l'Annexe 1

Employing Conductivity Measurements for On-site Residue Quantification



Technologies barrières.

- 3** Édito → Impacts de la Nouvelle Annexe 1 sur les industriels et fournisseurs
- 4** Contributeurs → Ils ont participé à ce numéro
- 5** Billet d'humeur → Le violet a remplacé le vert !
- 6** Evènement A3P → Technologies barrières et lyophilisation
- 8** Réglementaire → L'outil RING
- 10** Actualités A3P → Agenda 2025
- 12** Techno barrières → L'intérêt de la désinfection automatisée des surfaces d'un RABS par décontamination aérienne
- 19** Techno barrières → Utilisation d'isolateurs individuels pour la thérapie cellulaire autologue
- 23** ATMP → Calculation of greenhouse gas (GHG) emissions expressed in CO₂eq of an open system (AinB) compared to a closed system equipped with isolators (AinD)
- 27** Filtration stérilisante → Exigences croisées de la norme ISO 13408-2 et de l'Annexe 1
- 34** CCS → Employing Conductivity Measurements for On-site Residue Quantification
- 38** Lean → Comment ça marche et 4.0. Savoir-faire : utilisez le digital pour transmettre et formez vos équipes sur le terrain !
- 43** Biotherapy → Deciphering the complex characteristics of nanomedicines
- 47** Environnement → L'industrie pharmaceutique doit réduire sa trace carbone, cela commence par l'énergie absorbée par le traitement d'air. Partie 2

la vague.

Avril - mai - juin 2025

Numéro offert aux adhérents de l'Association (valeur 10€)

Directrice de la Publication
Anne RIGOULOT

Rédacteur en chef
Frédéric BAR

Comité de lecture
Marie BUNEL, Frédéric ESTASSY,
Arnaud MARGUIER, Hervé TASSERY,
Lauriane ZUCHUAT

Coordination, DA & conception
Sophie TORQUE
storgue@a3pservices.com
Ass. conception
Martial JULLIEN

Impression
VL développement
42000 Saint-Just-Saint-Rambert

Editeur
A3P Association
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon

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

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

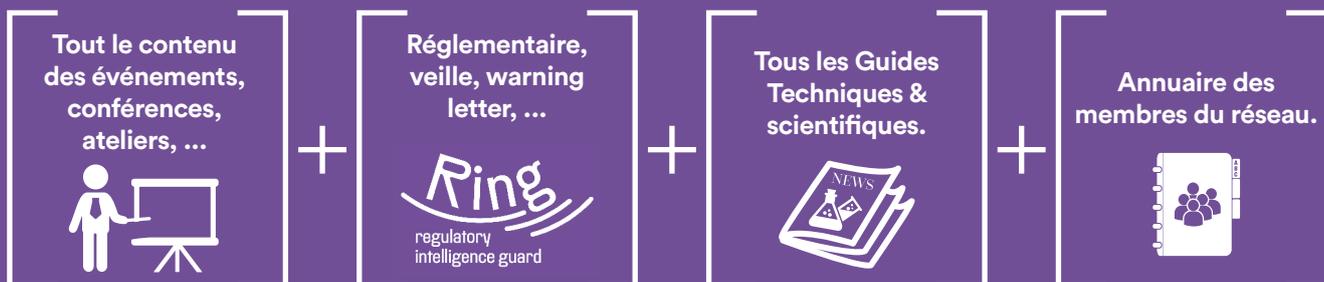
Tirage : 2000 exemplaires. Imprimé sur du papier issu de forêts durables.



Les avantages de l'adhésion.

Inscrivez le site* de votre entreprise et faites bénéficier de toute la base documentaire à vos collaborateurs !

Depuis votre espace personnalisé sur le site a3p.org, 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 RING, participez à des événements privilégiés, utilisez l'application mobile, recevez tous les trimestres sur votre bureau la version papier du magazine La Vague, ... et surtout faites partie du Réseau de l'Industrie du propre & stérile !



→ 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.



Édito. TB : impacts de la nouvelle Annexe 1 sur les industriels et fournisseurs

JC ROUSSET - Membre du CA a3p

"La production de produits parentéraux est un secteur où la sécurité, la stérilité et la qualité sont primordiales."

Face aux exigences croissantes de la réglementation, notamment avec la révision de la **Nouvelle Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)**, notre industrie se voit contrainte de repenser ses processus de production, en particulier dans le domaine des technologies barrières, ces dispositifs et systèmes visant à protéger les produits contre toute forme de contamination. L'Annexe 1, entrée en vigueur en 2023, a pour but de renforcer la lutte contre les contaminations microbiennes et les particules dans l'air dans la fabrication des médicaments stériles. Cette révision a des conséquences significatives tant pour les industriels pharmaceutiques que pour leurs fournisseurs, impactant les méthodes de production, les investissements nécessaires, ainsi que les relations entre les différents acteurs de la chaîne de valeur.

Un nouveau défi technologique et réglementaire pour les industriels

Pour les industriels, l'introduction de nouvelles normes en matière de technologies barrières est une opportunité d'améliorer la sécurité et la performance de la production. Toutefois, elle s'accompagne également de nombreux défis. L'un des changements les plus notables est la nécessité d'adopter des isolateurs et des systèmes de confinement de plus en plus sophistiqués. Ces technologies, qui permettent de créer des environnements hermétiques et aseptiques, sont désormais devenues incontournables dans le cadre de la production de médicaments parentéraux. L'Annexe 1 impose également un contrôle strict des environnements de production, notamment à

travers l'utilisation de systèmes de filtration HEPA et des systèmes de surveillance en temps réel de la qualité de l'air. La mise en œuvre de ces dispositifs représente un investissement conséquent en infrastructure, en équipements et en formation des opérateurs. Les industriels doivent rénover ou adapter leurs installations existantes, ce qui peut engendrer des coûts importants. L'augmentation des exigences en matière de contrôle des risques de contamination croisée et de maintien d'un environnement stérile, en particulier dans les zones de production partagées, implique également la mise en place de nouvelles pratiques et technologies. L'objectif est d'éviter tout transfert de micro-organismes d'une zone à l'autre, et cela passe par l'adoption de systèmes de décontamination automatiques, de lignes de production dédiées et de nouvelles procédures de nettoyage et de validation.

Les fournisseurs : un rôle clé et des enjeux stratégiques

Pour les fournisseurs de l'industrie pharmaceutique, qu'il s'agisse de fabricants de matériel, de technologies ou de services de maintenance, la révision de l'Annexe 1 représente à la fois une opportunité et un défi. En effet, la demande en équipements de confinement, en isolateurs et en technologies de stérilisation se renforce, et les fournisseurs doivent répondre à cette demande en proposant des solutions à la fois innovantes, efficaces et conformes aux normes les plus strictes. Cela implique pour les fournisseurs d'accroître leur capacité à développer des équipements hautement technologiques, mais également à garantir une fiabilité et une traçabilité optimales. Les fournisseurs doivent proposer des solutions qui répondent non seulement aux besoins techniques des industriels, mais aussi aux exigences spécifiques de conformité de la nouvelle Annexe 1, qui impose des tests et des certifications rigoureuses. Le challenge consiste à offrir des produits qui minimisent les risques de contamination tout en respectant les critères de performance et de coût

des industriels. De plus, les fournisseurs doivent être en mesure de proposer des services après-vente de haute qualité, incluant la maintenance, la calibration, la validation des systèmes et la formation des équipes de production. La relation entre l'industriel pharmaceutique et ses fournisseurs devient donc de plus en plus stratégique, basée sur des partenariats durables, où la capacité d'innovation, la réactivité et la qualité du service deviennent des critères déterminants.

Un impact global sur l'industrie pharmaceutique

Pour l'ensemble de l'industrie, la mise en œuvre de la nouvelle Annexe 1 a un impact sur l'ensemble de la chaîne de valeur. Les coûts d'investissement sont accrus, et les temps de mise sur le marché pourraient être allongés en raison des ajustements nécessaires pour se conformer aux nouvelles exigences. Toutefois, cette évolution représente également un levier pour améliorer la qualité globale de la production de produits parentéraux, un secteur où la sécurité des patients est primordiale. Ainsi, les industriels doivent faire preuve d'adaptabilité et d'agilité face à ces nouvelles réglementations, tandis que les fournisseurs devront jouer un rôle clé dans l'accompagnement des producteurs pour garantir une conformité parfaite. L'évolution vers une production toujours plus sécurisée des produits parentéraux exige une coopération renforcée entre ces deux parties, dans le but ultime de garantir la sécurité des patients et la qualité des médicaments injectables.

En conclusion, les technologies barrières, soutenues par la nouvelle Annexe 1, transforment la production des médicaments parentéraux en un défi technologique, économique et réglementaire majeur pour les industriels et leurs fournisseurs. Si cette révision impose des coûts et des efforts considérables, elle représente également une opportunité pour l'industrie de renforcer la confiance des patients et des autorités sanitaires tout en visant une excellence constante dans la production de médicaments de qualité.

Billet d'humeur. Le violet a remplacé le vert !

Pierre DEVAUX - Membre du CA a3p

"La peinture invisible ne se reflète qu'à l'Ultra-Violet ! Yves Klein a bossé sur la notion de vide et Armand, lui, a travaillé sur la notion de plein. Ces peintures peuvent s'entrecroiser. Un plein peut être caché derrière la surface du vide."

L'humeur est changeante et c'est quand elle est chagrine, qu'il devienne nécessaire de la positiver ! Ce printemps 2025 s'annonce donc radieux... sur l'ensemble de la planète : Bien que l'Art de la Diplomatie soit en péril, nous devons garder raison et lutter contre le négativisme.

Bref, revenons à nos moutons !

Oui, notre industrie pharmaceutique française souffre, le secteur des biotechnologies a vécu une *annus horribilis* en 2024 et les sous-traitants n'ont pas toujours les moyens financiers de leurs engagements, mais pour autant, nous avons tant de compétences, tant de projets menés actuellement sur l'ensemble du territoire. Nous devons être fiers, confiants mais lucides à la fois.

Que voulons-nous ? Vers quoi allons-nous ? Ayant la chance de visiter de nombreux sites à travers le monde, je ne vois pas de grandes différences avec nos sites français ? Nous avons toujours tendance à nous auto mutiler mais en réalité, nous n'avons pas à rougir ! L'herbe est toujours plus verte ailleurs !

Le vert...Mais où est-il passé ? Le ballon de rugby et ce vert si caractéristique ! Aurions-nous raté un épisode ? Biarritz, c'est fini ???

2025 est une année d'accélération pour l'Association mais surtout de conquêtes de nouveaux territoires !

Place au violet ! Deep Purple ! Avec ce nouveau logo, cette nouvelle charte, nous allons avoir toujours plus de connections, toujours plus d'échanges humains et professionnels ! C'est fantastique d'accompagner l'Association en son sein et également à travers les nombreux événements organisés désormais dans plus de 10 pays. Ce n'est qu'un début, en tous les cas je l'espère ! Nous pouvons revenir sur le continent nord-américain, accroître notre influence en Europe et renforcer nos positions en Afrique et au Moyen-Orient.

Mais, au moment où l'A3P s'internationalise de plus en plus, notre rôle à tous, nous les administrateurs, nous tous les adhérents, est de soutenir l'Association dans son développement. Nous avons besoin de vous pour porter la voix de l'industrie française. Nous avons la possibilité de montrer « au monde » nos valeurs. Nous avons besoin de votre participation y compris dans des contrées lointaines.

Évidemment que l'Association ne changera pas ! Le vert et le violet peuvent s'entrecroiser, se sublimer ! Biarritz restera ! L'anglais deviendra peut-être la règle, mais pour autant nous devons garder notre identité. Nos événements sont techniques, professionnels, amicaux, culinaires, œnologiques, conviviaux, français en somme...

Plus spécifiquement, l'Annexe 1 que nous croyions dépassée, traitée, résolue chez la plupart d'entre vous n'en est qu'aux balbutiements et cette année 2025 devrait donner le ton lors des prochaines inspections ! Les premiers échos et remontées du terrain semblent indiquer une volonté très claire des Autorités de faire appliquer très strictement le texte et il faut se préparer fortement !

Ce printemps ne pourra pas être plus pluvieux que celui de 2024 et l'A3P prépare de belles moissons.

Le Vert, c'est l'espoir ! Le violet, c'est la Créativité ! Au plaisir de vous retrouver au sein des GIC ou dans des événements.

Longue vie à l'A3P !



Merci à eux ! Ils ont participé à ce numéro.

Rédacteurs de " Technologie barrière. L'intérêt de la désinfection automatisée des surfaces d'un RABS par décontamination aérienne"

Isabelle HOENEN

→ Lilly France SAS

Charlotte GOURRAUD

Pierre UMINSKI

→ Devea

Rédacteurs de "L'industrie pharmaceutique doit réduire sa trace carbone, cela commence par l'énergie absorbée par le traitement d'air. Part2 "

Membres du

→ GIC Performance
environnementale

JP BOVEE → Axys-Network

Bernard RIOUX → V³ie Ingénierie
SAS

Rédacteur de " Utilisation d'isolateurs individuels pour la thérapie cellulaire autologue"

Didier MEYER

Rédacteur de " Comment ça marche et 4.0. Savoir-faire : utilisez le digital pour transmettre et formez vos équipes sur le terrain !"

Jean-François BACHER

→ Lean-performance

Un parcours atypique ? Après des étés passés, de 14 à 22 ans, à travailler auprès de mytilculteurs, une formation de pharmacien industriel puis un parcours en industrie pharmaceutique de 2001 à 2018, j'ai choisi de rejoindre Lean Performance. Pourquoi ce changement ? 2 raisons principales : développer mes compétences méthodologiques LEAN et poursuivre avec appétence l'accompagnement des managers et des équipes sur le terrain. Je découvre depuis 6 ans d'autres industries (bâtiment, métallurgie, industries navale et aéronautique), ce qui me permet de revenir régulièrement en industrie pharmaceutique avec un œil neuf et aguerri.

Rédacteurs de " Employing Conductivity Measurements for On-site Residue Quantification"

Aneta SCHIMANOWITZ

→ Ecolab

Aneta Schimanowitz, a chemist at ECOLAB Life Sciences, specializes in cleanroom innovations, focusing on contamination control disinfectants and residue management. Her interdisciplinary work enhances safety and efficiency in pharmaceutical manufacturing, advancing both scientific knowledge and practical applications.

Denis STREITT

→ Ecolab

Denis Streitt, is a graduate microbiologist with extended experience within the pharmaceutical industry. Sr Global Technical Consultant at Ecolab, he has a technical role advising on best practice application techniques, the use of cleanroom biocides, project management for disinfectant efficacy studies in line with current regulatory expectations and industry standards.

Rédacteur de "Filtration stérilisante. Exigences croisées de la norme ISO 13408-2 et de l'Annexe 1"

ÉricCHANTEUR

→ Intertek

Éric fait partie des consultants, auditeurs et formateurs d'Intertek France, qui sont tous dotés d'une forte expérience terrain dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique ou dans les dispositifs médicaux.

Ils accompagnent les entreprises dans leurs projets de qualification-validation d'équipements ou de procédés, et soutiennent leur développement industriel par le conseil et la formation de leurs équipes.

Rédacteurs de " Deciphering the complex characteristics of nanomedicines "

Maria MARIOLI

Arno VERMOTE

→ ARDNA

Rédacteurs de "ATMP manufacturing: calculation of greenhouse gas (GHG) emissions expressed in CO₂eq of an open system (AinB) compared to a closed system equipped with isolators (AinD)."

→ Ospedale Infantile Regina Margherita Torino

Ivana FERRERO

Ivana Ferrero is a Biologist, involved in hematopoietic stem cell transplantation since 2002, since 2010 Head of Stem Cell and Cellular Therapy Laboratory, Regina Margherita Children's Hospital, and Qualified Person of Cell Factory. Research in the onco-haematology and regenerative medicine fields: antitumour immunotherapy, haemopoietic and mesenchymal stem cells for cellular therapy. Supervision of activities related to the application of quality management systems in compliance with the relevant standards (GMP, GCP, JACIE, ISO). Author of more than 50 publications in peer-reviewed journals.

→ IWT ATMP Division Casale Litta

Cristina ZANINI

Expert in the field of contamination control for complex aseptic processes. Translation of complex processes in closed systems for different types of applications, such as Gene Therapies, Regenerative Medicine, Sterility Testing, Cytotoxic Substances and cytotoxic manipulation, virus research and vaccine development. She is responsible for the organization of trainings, workshops, webinars and scientific meetings in the field of ATMP. She published more than 30 papers and she is author of in 4 different patents presented in collaboration with by University of Turin, Euroclone and BioAir

Franco SEVERINA

Franco Severina is Biomedical Engineering. It was employed in 1975 by La Calhene Italian subsidiary (today Getinge La Calhene) as Project assistant for Isolation Technology. In 1979 he started working for Gelman Gelaire in Italy, as QC and Engineering department Director for Contamination Control Equipment(CCE). Along is almost 40 years long career inside the Group (which was acquired by Flow Laboratories, became market leader for Division of Tecniplast Group, the new Owner of BioairSpA. In his new role, Francois presently in Charge for Key Accounts for AT Isolators (technical support, quotations, interface with the engineering department, customer assistance and advisory support on technical solutions for closed systems applications for ATMPs).

Pietro BOSI

Pietro Bosi is a seasoned professional in the pharmaceutical and aseptic processing industries, with extensive experience in business development, product innovation, and market strategy. Currently, he is the Business Unit Manager at IWT Srl, where he oversees the creation and development of a dedicated Pharma Aseptic products line, including barrier systems and isolation technologies for pharmaceutical and advanced therapy applications. He has been an active member of the ISPE and PDA since 2017.

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 ←

Technologies Barrières Lyophilisation

Forum

→ Tours, France
25 & 26 juin 2025

2 jours

14 conférences

1 exposition

2 tables rondes

7 ateliers partenaires

Isolateurs / RABS / Lyophilisation /
Indicateurs Biologiques & Enzymatiques /
Surfaces contact produit indirectes / Gants /
Campagne / URS & Design



Les ateliers partenaires
sont animés par :

GETINGE ✱

STERIGENE
INGÉNIERIE DES PROCÉDÉS PROPRES & STÉRILES

KÖRBER

skan

LIGHTHOUSE
The Science of Pharmaceutical Manufacturing

IMA LIFE
Aseptic Processing & Freeze Drying Solutions

STERIS
Life Sciences

Technologies Barrières Lyophilisation

Mercredi 25 juin

Conférences

Lyophilisation, technologies barrières & Annexe 1 : point réglementaire et tendances	Elodie DECONINCK GSK & Marc BESSON AXYS NETWORK
Isolator set up of indirect contact parts - User feedback	Jules MOUSSATOFF TAKEDA
Contamination Control Strategy in Barrier Systems – Focus on indirect product contact parts	Alexis STACHOWSKI REGENERON & Jim POLARINE STERIS
PDA Points to Consider for the aseptic processing of sterile pharmaceutical products in RABS	Antoine TOUSSAINT GSK & Alexander STOLL FRESENIUS
New robotic filling platform for freeze drying of vaccines in nest	Benoit MOREAU GSK
URS, conception et pratiques au quotidien pour un lyophilisateur avec chargement sous isolateur : le diable se cache dans les détails	Olivier COZZATI ILS
Barrier gloves: deep diving on integrity loss evaluation by non-viable particles modeling	Membres GIC A3P Technologie Barrière - SG1
Restitution enquête. Gestion des gants RABS / état des lieux et perspectives	Membres GIC A3P Technologie Barrière - SG3
Vitesse du flux d'air au poste de travail (chapitre 4.30 Annexe 1) : restitution enquête et perspectives	Membres GIC A3P Technologie Barrière - SG4

Table ronde

Isolator set up of Indirect Product Contact Parts: when the perfect could be the enemy of the good	Jules MOUSSATOFF TAKEDA & Alexis STACHOWSKI REGENERON & Jim POLARINE STERIS
--	--

Jeudi 26 juin

Conférences

BI biologiques & enzymatiques : état des lieux et retours d'expériences utilisateurs	Patrick VANHECKE VHP CONSULTING SCOM
New insights on the practical use of Enzyme Indicators for H ₂ O ₂ Decontamination	Andreas DEMMLER OPTIMA
Retour d'expérience d'un chargement lyophilisateur à basse température	Philippe CALLEGARI FAREVA Mirabel
Comment définir un mode campagne sur un lyophilisateur avec chargement automatique sous barrière technologique ?	Membres GIC A3P Lyophilisation
L'utilisation de la technologie XR a des fins de formation et de développement des collaborateurs	Michael MARTIN TAKEDA

Table ronde

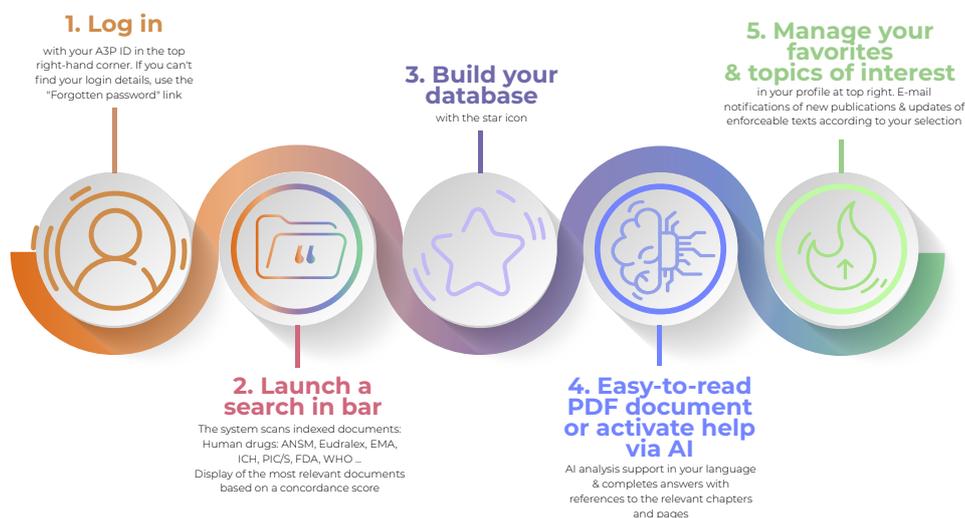
Indicateurs biologiques versus indicateurs enzymatiques, quelles perspectives ?	Patrick VANHECKE VHP CONSULTING SCOM & Andreas DEMMLER OPTIMA
---	--

Réglementaire. Ring.



A few examples of the latest indexed docs

- FDA - Data Integrity for In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies
- FDA - Artificial Intelligence & Medical Products: How CBER, CDER, CDRH, and OCP are Working Together
- FDA - Handling and Retention of BA and BE Testing Samples
- EMA - Appendix 3: Enhanced Ames Test Conditions for N-nitrosamines
- EMA - Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials
- ...



www.a3p.org/ring/

1. Quel est la guideline pour quantifier les impuretés des produits biologiques ?

La guideline pour quantifier les impuretés des produits biologiques stipule que vous devez établir un profil d'impuretés pour chaque ingrédient actif, basé sur le profil d'impureté spécifique à chaque produit. Ce profil doit inclure une description des impuretés identifiées et non identifiées, ainsi que les quantités maximales admissibles de chaque impureté, le cas échéant. Chaque lot commercial doit avoir une pureté comparable à ce profil.

Il est également important de noter que les profils d'impuretés ne sont généralement pas nécessaires pour les substances actives issues de végétaux ou de tissus animaux, et que les questions relatives aux biotechnologies sont traitées dans le guide ICH Q6B. Les contrôles microbiologiques doivent être réalisés sur chaque lot d'intermédiaire ou de substance active lorsque la qualité microbiologique est spécifiée. De plus, la variabilité inhérente aux traitements biologiques et l'incapacité de bien caractériser la plupart des drogues biologiques nécessitent une attention particulière sur les contrôles pendant le processus de fabrication pour assurer l'uniformité de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité du produit final.



2. Est-ce qu'il existe une guideline ICH pour les impuretés des produits biologiques sachant que l'ICH Q3A R2 exclu les produits biologiques ?

Oui, il existe une guideline ICH spécifique pour les impuretés des produits biologiques. Bien que l'ICH Q3A R2 traite des impuretés dans les substances médicamenteuses synthétiques et exclut les produits biologiques, la guideline ICH Q6B est pertinente pour les produits biologiques.

L'ICH Q6B fournit des recommandations sur les spécifications, les méthodes analytiques et les critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie. Cette guideline aborde les questions de qualité, y compris la gestion des impuretés dans les produits biologiques, en tenant compte de la variabilité inhérente à ces produits et des exigences spécifiques liées à leur fabrication et à leur contrôle. Ainsi, pour les produits biologiques, il est essentiel de se référer à l'ICH Q6B pour les aspects liés aux impuretés, en complément des autres lignes directrices pertinentes de l'ICH.



3. Petit résumé de ce guideline pour la partie impureté sur les produits biologiques ?

La guideline ICH Q6B aborde les spécifications et le contrôle de la qualité des produits biologiques et issus de la biotechnologie, y compris la gestion des impuretés. Voici un petit résumé des points clés concernant les impuretés :

Spécifications : Les produits biologiques doivent avoir des spécifications claires qui incluent des critères pour les impuretés, en tenant compte de la variabilité inhérente à ces produits.

Caractérisation des impuretés : Il est essentiel de caractériser les impuretés potentielles, y compris les impuretés liées au processus de fabrication, les contaminants microbiologiques et les produits de dégradation.

Contrôle de la qualité : Des méthodes analytiques appropriées doivent être mises en place pour détecter et quantifier les impuretés. Cela inclut des tests de pureté et des critères d'acceptation pour garantir que les niveaux d'impuretés sont conformes aux normes de sécurité et de qualité.

Évaluation des risques : Les risques associés aux impuretés doivent être évalués, en tenant compte de leur impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité du produit.

Documentation et justification : Les fabricants doivent documenter les résultats des analyses d'impuretés et justifier les critères d'acceptation établis pour les impuretés dans le cadre de la soumission réglementaire.

En résumé, l'ICH Q6B fournit un cadre pour la gestion des impuretés dans les produits biologiques, en mettant l'accent sur la nécessité de spécifications claires, de méthodes analytiques robustes et d'une évaluation des risques appropriée pour assurer la qualité et la sécurité des produits.

4. Petit résumé de comment caractériser les impuretés ?

La caractérisation des impuretés dans les produits biologiques et pharmaceutiques implique plusieurs étapes clés :

Identification des impuretés : Cela inclut la détection des impuretés connues et inconnues présentes dans le produit. Les méthodes analytiques comme la chromatographie, la spectrométrie de masse et d'autres techniques peuvent être utilisées pour identifier les impuretés.

Classification des impuretés : Les impuretés doivent être classées selon leur nature, par exemple, impuretés inorganiques, organiques, ou microbiologiques. Cette classification aide à comprendre leur origine et leur impact potentiel sur la qualité du produit.

Quantification des impuretés : Une fois identifiées, il est crucial de quantifier les impuretés pour évaluer leur concentration dans le produit. Cela permet de comparer les niveaux d'impuretés aux spécifications établies.

Évaluation de la sécurité : Les impuretés doivent être évaluées pour leur sécurité, en tenant compte de leur toxicité potentielle et de leur impact sur la santé humaine. Cela inclut l'examen des données de toxicité et des études cliniques.

Documentation : Tous les résultats de l'identification, de la classification, de la quantification et de l'évaluation de la sécurité des impuretés doivent être soigneusement documentés. Cela est essentiel pour les soumissions réglementaires et pour assurer la traçabilité.

En résumé, la caractérisation des impuretés nécessite une approche systématique qui inclut l'identification, la classification, la quantification, l'évaluation de la sécurité et la documentation des impuretés présentes dans les produits biologiques et pharmaceutiques.

Actualité. vos rendez-vous en 2025.

Congrès Maroc

conférences | ateliers | exposition
→ Marrakech, Maroc
17 & 18 avril 2025

Congress Middle East

conférences | exposition
→ Egypte
14 & 15 mai 2025

Forum Algérie

CCS / Analyse de risque / Gestion OOS-OOT / Eau / Nettoyage
conférences | ateliers | exposition
→ Alger, Algérie
21 mai 2025

Congrès Cosmétique

conférences | ateliers | exposition
→ Lyon, France
12 juin 2025

Switzerland Forum

conférences | ateliers | exposition
→ Lausanne, Suisse
17 juin 2025

Forum Technologie Barrière Lyophilisation

conférences | ateliers | expositions
→ Tours, France
25 & 26 juin 2025

Belgium Forum

conférences | ateliers | exposition
→ Belgique
5 juin 2025

Forum Algérie

Annexe 1 / Lyo / Analyse de Risque / Inspection Visuelle
conférences | ateliers | expositions
→ Oran, Algérie
25 sept. 2025

Congrès international de Biarritz

Système Qualité Pharmaceutique ICH Q10 / Sterile Manufacturing
conférences | ateliers | exposition
→ Biarritz, France
7, 8, & 9 oct. 2025

Congress South of Africa

Système Qualité Pharmaceutique ICH Q10 / Sterile Manufacturing
conférences | ateliers | exposition
→ Afrique du Sud
7, 8, & 9 oct. 2025

Forum Algérie

Contrôle Qualité / BFS / BPD / Digitalisation SI
conférences | ateliers | exposition
→ Alger, Algérie
18 & 19 nov. 2025

Spain Forum Digitalization

conférences | ateliers | exposition
→ Barcelone, Espagne
nov. 2025

Forum BFS

conférences | ateliers | exposition
→ Lyon, France
25 & 26 nov. 2025

Forum Single Use Systems

conférences | ateliers | exposition
→ Lyon, France
2 & 3 dec. 2025



Programmes
& inscription
www.a3p.org

DÉVELOPPEMENT ET FABRICATION DE MÉDICAMENTS STÉRILES INJECTABLES

CERTIFICATION BPF (GMP) INSPECTÉ PAR L'ANSM JANVIER 2025

- • INFRASTRUCTURE À LA POINTE DE LA TECHNOLOGIE
- • PROJETS COMPLEXES EN MILIEU STÉRILE
- • LOTS CLINIQUES ET COMMERCIAUX
- • PRODUITS HAUTEMENT ACTIFS
- • CONFORMITÉ À L'ANNEXE 1



www.carbogen-amcis.com/sterile-drug-product-cdmo | drugproduct@carbogen-amcis.com



CARBOGEN AMCIS: BRINGING YOUR SCIENCE TO LIFE

Technologie barrière.

L'intérêt de la désinfection automatisée des surfaces d'un RABS par décontamination aérienne

Isabelle HOENEN → Lilly France SAS

Pierre UMINSKI & Charlotte GOURRAUD → Devea



De nombreux sites de production pharmaceutique stérile font évoluer leurs équipements vers davantage de confinement et de sécurité, en particulier les lignes de répartition aseptique. L'élimination des interventions humaines directes au niveau des zones critiques est au cœur de la stratégie de maîtrise de la contamination. Cette tendance s'accélère avec la nouvelle version de l'Annexe I des BPFs Européennes. En effet, dès le point 2. Principe (i.) il apparaît clairement que "l'utilisation de technologies appropriées (par exemple, les systèmes barrières à accès restreint (RABS), [...]) doit être envisagée pour accroître la protection du produit [...]".

Les RABS (Restricted Access Barrier System) permettent la protection du produit de la contamination potentielle amenée par l'opérateur et/ou l'environnement de remplissage, essentiellement grâce à la barrière physique statique assurée par les parois imposant une manipulation à travers des gants de la barrière utilisée en configuration close et à la barrière physique dynamique garantie par le flux unidirectionnel d'air filtré HEPA. Dès lors, cet outil paraît intéressant dans le design initial d'une zone aseptique ou le revamping d'une ligne de technologie conventionnelle.

Le contrôle de la contamination en vue du maintien des limites réglementaires des environnements classés requiert des activités de nettoyage et de désinfection rigoureuses qui présentent, notamment dans le cas des barrières technologiques, des défis liés à des éléments parfois difficilement accessibles par les techniques manuelles (comme par exemple, les bras robotisés). Le recours à des techniques de "fumigation" peut s'avérer particulièrement utile dans ces cas, plus particulièrement encore après de longs mois de travaux avec déclassification des locaux.

Cet article présente les fondamentaux scientifiques de la Désinfection des Surfaces par Voie Aérienne (DSVA) Automatisée et met en exergue son intérêt industriel dans le cadre de la mise en route après travaux d'un RABS.

1. Contexte : Une mise à blanc sensible après travaux

Le cas présenté dans cette publication est celui d'une zone à atmosphère contrôlée comprenant une ligne de remplissage entourée d'un RABS dans une salle de Classe B, ainsi que ses zones adjacentes (couloir d'accès et sas B, plusieurs salles et sas de Classes C), situés dans un bâtiment existant de production de médicaments parentéraux.

Cette zone a fait l'objet de travaux de transformation sur plusieurs mois qui ont nécessité son isolement complet afin de sécuriser les zones adjacentes en activité, avec création d'un accès "chantier" via une zone technique et des mesures adéquates de mise sous contrôle de la contamination.

Dans le cadre de ces travaux, le design de la ligne de remplissage sous RABS a été totalement revu avec notamment une mise en place d'un bras robotisé, de gants supplémentaires, d'un système de convoyage vers la zone C des unités remplies et fermées (cf illustration 1).

Etant donné d'une part, la durée, l'ampleur des travaux, la mise en œuvre avec accès depuis la zone technique, l'installation de systèmes potentiellement plus difficiles d'accès aux opérations de nettoyages/désinfections habituelles, et d'autre part, la remise en conformité des locaux (souvent appelée "mise à blanc") prévue lors des mois d'hiver reconnus comme étant plus humides et à risque d'un point de vue contamination par des micro-organismes type moisissures ou bactéries sporulées, la décision a été de compléter le protocole de désinfection "manuelle" déjà largement éprouvé par un processus de bio-décontamina-



↑ Illustration 1 : tête de diffusion d'appareil Phileas®, avec disque rotatif (centrifugation)

tion aérienne pour le RABS ainsi que pour l'ensemble de la zone en travaux.

Le protocole de "mise à blanc" existant après travaux comprend plusieurs étapes :

- un nettoyage renforcé avec un produit nettoyant/détergent qui a pour but d'éliminer l'ensemble des déchets, salissures, dépôts, traces au niveau du sol et des équipements.
- un nettoyage complémentaire avec un produit nettoyant/détergent avec rinçage et raclage de toutes les surfaces ainsi que de l'ensemble des équipements fixes et mobiles. L'objectif est l'élimination de toutes les particules et traces résiduelles afin de permettre d'optimiser les étapes de désinfection ultérieures.
- un run de pré-désinfection avec un agent sporicide qui permet de réduire la charge microbienne, suivie d'une phase d'aération (phase d'épuration de l'air). Après cette étape, l'ensemble des conditions de production en zone aseptique doivent être respectées (différences de pression entre salles classées, règles d'entrée, d'habillage et de gestuelle aseptique, réactivité aux alarmes, etc...).
- 3 runs de désinfection avec un agent sporicide suivis systématiquement de runs de prélèvements environnement renforcés (vérification des limites des zones au repos, ajout de points de monitoring supplémentaires ciblés sur des surfaces potentiellement plus difficiles à désinfecter).

Etant donné que la bio-décontamination aérienne du RABS et des locaux classés n'a pas été prévue lors de la conception des locaux, un protocole spécifique a été développé et approuvé pour cette opération, puis rattaché à la documentation de gestion de ce projet.

2. Quelques rappels réglementaires et définitions applicables à la désinfection ou à la bio-décontamination des RABS

Annexe 1 des BPF Européennes :

§4.22 : Les méthodes de décontamination (nettoyage et bio-décontamination et, lorsque cela est applicable, inactivation des matières biologiques) doivent être définies et maîtrisées de manière appropriée. Le processus de nettoyage avant l'étape de bio-décontamination est essentiel ; tout résidu restant peut inhiber l'efficacité du processus de bio-décontamination.

ii. Pour les RABS : la bio-décontamination doit inclure l'application systématique d'un agent sporicide à l'aide d'une méthode validée et ayant démontré, de manière robuste, le traitement de toutes les surfaces internes afin d'assurer un environnement approprié pour le procédé aseptique.

§4.36 : Lorsque la fumigation ou la désinfection par la vapeur (par exemple, peroxyde d'hydrogène en phase vapeur) des salles propres et des surfaces associées sont utilisées, l'efficacité de tout agent de fumigation et du système de dispersion doit être maîtrisée et validée.

Plusieurs termes dans le langage courant désignent la désinfection : la DVA ou la DSVA sont l'acronyme de cette étape de Désinfection (des Surfaces) par Voie Aérienne, par opposition à la désinfection manuelle des surfaces. Il existe plusieurs technologies de DSVA, et celles-ci peuvent être passées dans le vocabulaire courant des professionnels, selon leur expérience ou leur affinité avec telle ou telle méthode : la VHP, ou VPHP, désigne la vaporisation d' H_2O_2 concentré (Vaporised Hydrogen Peroxide, ou Vapour Phase Hydrogen Peroxide), tandis que nébulisation, brumisation, voire fumigation désignent la formation à froid de brouillard de micro-gouttelettes d' H_2O_2 .

La réglementation quant à elle est très précise sur les terminologies à employer : l'Annexe 1 rappelle bien la différence entre désinfection, biodécontamination et décontamination (glossaire de l'Annexe 1 des BPF, version française du 18/06/2024).

Bio-décontamination : Processus qui élimine les micro-organismes viables par l'utilisation de sporicide chimique.

Décontamination : Processus global d'élimination ou de réduction de tout contaminant (chimiques, déchets,

résidus ou micro-organismes) d'une zone, d'un objet ou d'une personne. La méthode de décontamination utilisée (par exemple, nettoyage, désinfection, stérilisation) doit être choisie et validée afin d'atteindre un niveau de propreté approprié à l'utilisation prévue de l'élément décontaminé.

Désinfection : Processus par lequel la réduction du nombre de micro-organismes est obtenue par l'action irréversible d'un produit sur leur structure ou leur métabolisme, à un niveau jugé approprié à un usage ou une finalité définie.

Nous parlons donc bien ici de désinfection ou de bio-décontamination : l'objectif est de réduire le nombre, voire d'éliminer les micro-organismes des surfaces en zone classée.

3. Matériel et méthode

Le **cahier des charges** pour cette DSVa est le suivant :

- Biocide non corrosif pour le matériel neuf, électronique et sensible
- Biocide faiblement concentré et manipulations maîtrisées, pour la sécurité des opérateurs
- Facilité de mise en œuvre, intégration de cette opération entre les étapes du processus habituel
- Efficacité de la désinfection sur l'ensemble du bâti machine, du bras robotisé, et de la pièce autour.

La technologie de centrifugation Devea (Micro-Drop technology) est une technologie unique en DSVa, brevetée, qui diffuse un brouillard de micro-gouttelettes de biocide (voir illustration 1). La répartition particulièrement homogène du brouillard permet d'utiliser un biocide plus faiblement concentré, tout en atteignant des résultats conformes aux attentes de l'industrie stérile (6 log₁₀ de réduction de spores *Geobacillus stearothermophilus* couramment). La concentration totale en H₂O₂ au cours du traitement est relativement faible (100-120 ppm, soit cinq à sept fois moins élevée

qu'avec une technologie diffusant de la vapeur chaude d'un peroxyde d'hydrogène à 35% par exemple), et n'endommage pas les matériaux de la salle propre au cours du temps, ni les équipements, même sensibles.

Le biocide choisi est l'O2SAFE7.4 : peroxyde d'hydrogène H₂O₂ à une concentration de 7.4%, ce produit désinfectant répond à la réglementation en vigueur :

- Conforme à la Réglementation européenne sur les Produits Biocides **BPR 528/2012**.

- Conforme à la norme européenne sur la DSVa par procédés automatisés **EN 17-272 v2020**, testé avec la technologie Phileas® : cette norme indique la méthode de détermination de l'activité biocide, et en particulier les micro-organismes sur lesquels le couple machine – produit doit être efficace, selon le secteur d'activité visé (voir tableau 1). Cette norme évalue en effet l'efficacité d'une solution de DSVa, et rend indissociable un équipement (méthode de diffusion du brouillard) et un produit biocide, pour l'efficacité de la bio-décontamination.

↓ Table1 : Micro-organismes tests et objectifs d'efficacité (Annexe A1 de l'EN 17-272 v2020)

Micro-organismes		Médical	Vétérinaire	Industrie & Agro-alim.
Bactéries	<i>Staphylococcus aureus</i>	5 log ₁₀	5 log ₁₀	5 log ₁₀
	<i>Enterococcus hirae</i>	5 log ₁₀	5 log ₁₀	5 log ₁₀
	<i>Escherichia coli</i>	5 log ₁₀	n/a	5 log ₁₀
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n/a	5 log ₁₀	5 log ₁₀
	<i>Mycobacterium avium</i>	4 log ₁₀	4 log ₁₀	4 log ₁₀
	<i>Mycobacterium terrae</i>	4 log ₁₀	n/a	4 log ₁₀
Moisissures Levures	<i>Aspergillus brasiliensis</i>	4 log ₁₀	4 log ₁₀	4 log ₁₀
	<i>Candida albicans</i>	4 log ₁₀	4 log ₁₀	4 log ₁₀
Spores bactériennes	<i>Bacillus subtilis</i>	4 log ₁₀	3 log ₁₀	3 log ₁₀
Virus	MNV-1 (<i>norovirus murin</i>)	4 log ₁₀	n/a	4 log ₁₀
	<i>Adenovirus type 5</i>	4 log ₁₀	n/a	4 log ₁₀
	<i>Parvovirus porcine</i>	n/a	4 log ₁₀	n/a
Bactériophages	<i>Lactobacillus lactis P001 et P008</i>	n/a	n/a	4 log ₁₀

- L'**ANSES** en France délivre une Autorisation de Mise sur le Marché pour un produit biocide conforme aux deux réglementations européennes, pour usage en France avec l'équipement correspondant. Dans le cas de l'O2SAFE7.4®, l'**AMM** porte le numéro FR-2019-0071.

Le mode d'action du peroxyde d'hydrogène repose sur l'oxydation : l' H_2O_2 se décompose en $H_2O + O$ lorsque les microgouttelettes se vaporisent sur les surfaces qu'elles atteignent. Ce radical d'Oxygène pénètre dans les cellules et les tue. Le peroxyde d'hydrogène est efficace contre les bactéries, les moisissures, les virus et les spores, ce qui en fait un désinfectant de choix en industrie, qui cherche un produit sporicide avant la reprise d'activité d'une zone classée.

La technologie Devea est donc sélectionnée par les opérations du site, et en particulier le modèle d'appareils petits (Phileas® 25), pouvant être placés dans un espace contraint (sur la ligne), ainsi que les appareils munis d'un capteur de poids intégré (Phileas® 75 et 250), indiquant la quantité exacte de biocide diffusé.

Le protocole est établi ensemble entre le site de Lilly et Devea, en particulier pour analyser les risques potentiels suivants :

- **équipements et matériel à l'intérieur de la zone / risque d'adsorption.** Tout ce qui est poreux (papier, face poreuse de sachet d'autoclave, lingettes, etc.) peut adsorber du peroxyde d'hydrogène pendant la diffusion : l'efficacité à proximité de ces points peut être impactée par ce "puits" d'adsorption. Ces matériaux poreux peuvent aussi relarguer de l' H_2O_2 et pourraient retarder la réouverture et la libération de la zone.

- **équipements et matériel à l'intérieur de la zone / risque d'oxydation ;** l' H_2O_2 à faible concentration (en termes de concentration totale dans la zone lors du traitement, une centaine de ppm) n'est pas corrosif. Du matériel électronique peut être laissé en zone (les appareils Phileas® contiennent eux-mêmes un écran et des composants électroniques), mais certains matériaux comme le cuivre ou ses alliages sont très sensibles à l'oxydation, et devraient être protégés pour éviter des marques de surface. Les compteurs de particules ont été stockés ailleurs, les éventuelles armoires électriques doivent être discutées.

- **équipements et matériel à l'intérieur de la zone / distribution du brouillard jusqu'aux extrémités de la zone ;** il faut évaluer selon le positionnement de l'équipement générant le brouillard et les zones critiques, quels carters il faudra laisser ouverts pour assurer la dispersion du brouillard, et quels carters ne s'ouvrent pas ou lesquels il faut laisser fermés, pour concentrer le brouillard dans une zone critique.

- **mesures Hygiène, Sécurité et Environnement (HSE).** Il est nécessaire de s'accorder sur la procédure de réouverture et de libération de la zone. Quel taux d' H_2O_2 permet une entrée en zone avec ou sans équipement respiratoire ? S'agit-il d'un capteur haute ou basse concentration et où est-il situé (en zone, hors zone) ? Une (ou deux) personne(s) peu(ven)t-elle(s) entrer en zone avec masque couvrant à cartouche H_2O_2 et détecteur pour évaluer et cartographier les résidus d' H_2O_2 ?

A partir de quel taux résiduel la zone peut-elle être libérée ? L'INRS rappelle que la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) ou valeur moyenne d'exposition (VME) en France est d'1ppm soit 1,4mg/m³ (valeur mesurée ou estimée sur la durée d'un poste de travail de 8h ; Fiche Toxicologique INRS n°123). La valeur de 2 voire 3 ppm est la limite d'exposition à court terme dans certains pays (valeur STEL en Finlande, Suède, Grande-Bretagne). Enfin, le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) estime à 75ppm la valeur représentant un danger immédiat pour la personne (IDLH). Ceci pour replacer les différentes valeurs de peroxyde d'hydrogène dans leur contexte, et rappeler que le traitement de DSVA se réalise bien entendu sans présence humaine ou animale, mais également qu'il ne faut en aucun cas entrer dans une zone traitée sans détecteur ou mesure de protection appropriée.

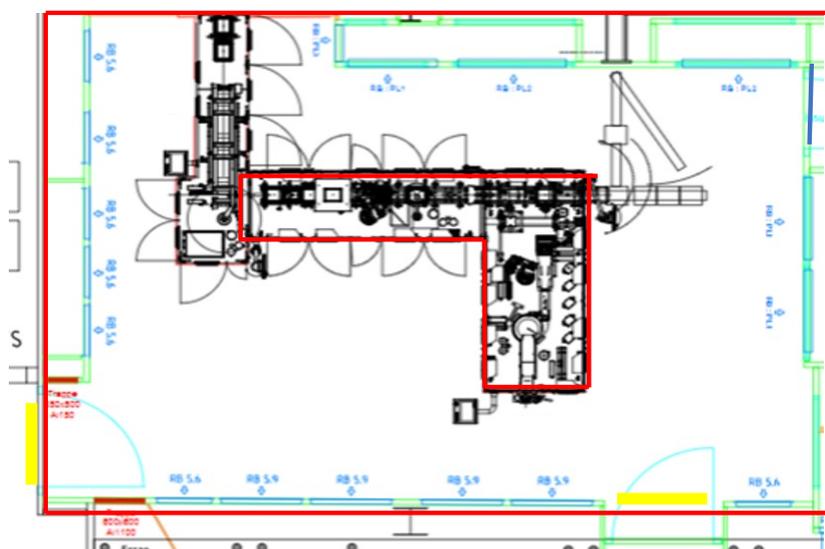
Les bonnes pratiques de la DSVA incluent un ensemble de **prérequis** pour assurer les meilleures conditions pour la désinfection, dont certains sont :

- **un nettoyage préalable soigneux.** Un défaut de nettoyage suivi d'une désinfection peut résulter en la formation d'un biofilm, qui pourrait s'avérer catastrophique en termes de contamination future.

En cas d'utilisation de produits chlorés, tout résidu de chlore peut former avec le peroxyde d'hydrogène (produit acide, pH autour de 3) instantanément et de manière certaine, de l'acide chlorhydrique, corrosif. Il faut rappeler ici que le peroxyde d'hydrogène à moins de 8% n'est pas corrosif en soi, mais peut réagir avec des produits chlorés.

Si ces produits chlorés sont utilisés, un rinçage extrêmement soigneux doit être mis en place.

- **La température initiale doit être comprise entre 20°C et 35°C, l'hygrométrie initiale entre 30 et 70%.**



↑ illustration 2 : plan de la salle de remplissage, avec la ligne de remplissage sous RABS



↑ illustrations 3 : vue du RABS portes fermées



vue de l'intérieur du RABS

4. Problématique de la mise en œuvre de la DSVa dans un RABS

Le plan de la ligne sous RABS, dans la salle de remplissage, est présenté en illustration 2. Il s'agit d'un RABS ouvert en L, d'environ 3 mètres de longueur pour chaque partie, avec 16 gants.

Le flux unidirectionnel du RABS doit être éteint pour des phases de diffusion d' H_2O_2 et de contact, de même que la Centrale de Traitement d'Air (CTA) de la zone.

Le volume intérieur du RABS est d'environ $4m^3$. Les différents équipements intérieurs de la ligne ajoutent des surfaces supplémentaires conséquentes, qu'il faut prendre en compte. **Le point d'incertitude néanmoins, et qui est la clé de la réussite de cette DSVa, ne se situe pas dans l'estimation des surfaces supplémentaires à désinfecter, mais dans la capacité du RABS à contenir le brouillard pendant le temps de contact après diffusion du H_2O_2 .**

Comme le montre les illustrations 3, le bas des portes du RABS est ajouré (si l'on se projette en conditions opérationnelles normales avec des gants). Faut-il ouvrir les portes du RABS ou les garder fermées ? Peut-on désinfecter le RABS seul, ou la pièce seule, ou faut-il nécessairement brumiser les deux en même temps ? Il s'agit donc ici de trouver le programme de désinfection qui permettra de diffuser le brouillard jusqu'aux points de la ligne les plus inaccessibles, sans atteindre le point de condensation dans le RABS (ce qui rendrait le traitement inefficace), et tout en tenant compte des fuites potentielles ou des dynamiques aérodynamiques du brouillard.

Un développement de cycles est prévu, pour optimiser le protocole de désinfection et son efficacité ; les paramètres suivants sont modifiés :

- Nombre et positionnement des appareils Phileas®
- Volume de biocide O2SAFE 7.4® diffusé
- Temps de contact.

Pour évaluer l'efficacité de la diffusion et à titre informatif, lors d'une DSVa des indicateurs biologiques de *Geobacillus stearothermophilus* ont été positionnés en 25 points du RABS, sur la ligne comme sur les équipements (illustration 4). Des indicateurs chimiques sont également positionnés à chaque point pour valider la diffusion homogène du brouillard, ainsi que dans la salle autour du RABS : il s'agit de petites bandelettes de papier avec une zone réactive se colorant en bleu en présence d' H_2O_2 en concentration 0-100ppm.

Les indicateurs biologiques (IB ou bio-indicateurs) sont des petits coupons inox inoculés avec une population connue de la souche ATCC 12980 de *Geobacillus stearothermophilus* habituellement utilisés en décontamination par l' H_2O_2 . Ici des coupons en Triscale (3 coupons de \log_{10} 4, 5 et 6 se trouvent dans la même enveloppe, (illustration 5) ont été préférés à des coupons de même log en triplica, pour pouvoir évaluer l'efficacité de la désinfection et détecter la nécessité d'une amélioration de protocole le cas échéant.

Après DSVa, les coupons sont récupérés et placés dans un tube de milieu de culture à incuber pendant 7 jours à la température de 55-60°C. Une population résiduelle de spores, se développant, fait virer de couleur le tube : la lecture par colorimétrie est réalisée quotidiennement pendant 7 jours.

Les critères d'acceptation définis pour cette DSVa sont :

- Indicateurs chimiques colorés en tous points
- Rapports de diffusion des équipements Phileas® conformes pour chaque zone et chaque appareil (quantité de biocide diffusée évaluée grâce à un capteur de poids situé sous le bidon de biocide)
- Pré-requis conformes et signés avant le début de la DSVa (positionnement des équipements et des indicateurs, arrêt de la CTA, conditions de température et d'hygrométrie, etc.)

Les indicateurs biologiques ont été placés ici à titre informatif, mais si la méthode devait être validée, l'objectif serait de $6\log_{10}$ de réduction de spores.

5. Résultats & Discussion

Les critères d'acceptation sont atteints. Dans tous les cas, les indicateurs chimiques sont colorés, montrant une bonne diffusion du brouillard, dans le volume entier du RABS comme dans la zone adjacente. Les résultats quantitatifs des bio-indicateurs quant à eux sont conformes à une désinfection de $6\log_{10}$. Le protocole retenu permet, **en moins de 6 heures, de bio-décontaminer à $6\log_{10}$ l'intégralité de l'intérieur du RABS**, sur tous les points de l'illustration 4, ainsi que la pièce autour (pas d'IB posés dans la pièce). Il est rappelé qu'une validation de ce protocole nécessiterait de réaliser trois runs de DSVa consécutifs et conformes aux résultats attendus.

Le paramètre critique ici n'est pas tant le volume de biocide diffusé (sur un RABS, la différence est insignifiante) ou le temps total (pas de contrainte forte sur cette zone). En revanche, la prise en compte de la dynamique de dispersion du brouillard créé par chaque appareil et le temps de contact ont été finement étudiés. Ces performances sont tout à fait encourageantes pour l'équipe du site.

ENERGY EFFICIENT WATER

Innover pour réduire et optimiser.

Engagé pour la qualité, la sécurité et l'environnement, BWT offre des solutions innovantes de traitement des eaux à usages pharmaceutiques et biotechnologiques. Grâce à nos technologies de pointe, **réduisez votre consommation d'eau et l'empreinte carbone de vos installations** tout en optimisant votre production. Optez pour une fabrication plus durable d'EPU, d'EPPI et de vapeur pure avec BWT, où notre expertise en efficacité environnementale est reconnue et valorisée.

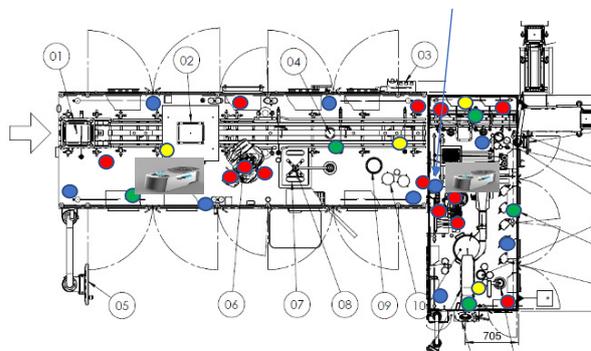


For You and Planet Blue.

En termes de mise en œuvre opérationnelle, les premières observations de l'équipe sont les suivantes :

- **Facilité de mise en œuvre** : mise en place des équipements Phileas® beaucoup plus rapide que prévu, pas de matériel accessoire (ventilateur, catalyseur, etc.). Calfeutrage des ouvertures : minimales (pour les salles autant que les équipements),
- **Fiabilité des diffusions** : pas de bouchage des buses, diffusion égale dans le temps grâce à la centrifugation,
- **Sécurité** : mise en route à distance grâce au système applicatif MyPhileas (audité conforme Annexe 11 et 21CFR Part11) avec un temps de retard possible (voir illustration 3, lancement par ordinateur),
- **Traçabilité** : rapport de diffusion de chaque appareil Phileas® téléchargé en pdf indiquant la conformité du cycle (volume de biocide diffusé par rapport au volume théorique, grâce au capteur de poids intégré).

A la fin de toute la procédure de "mise à blanc" incluant la décontamination aérienne, le monitoring environnemental (415 écouvillons & boîtes contact) n'a montré aucune colonie, aucune spore bactérienne, ni moisissure : ni dans le



↑ illustration 4 : plan du RABS avec les 25 points où sont positionnés les indicateurs chimiques et biologiques

RABS, ni dans la salle de remplissage, ainsi que dans les salles adjacentes qui avaient également été traitées.

Une rapide évaluation des ressources, de la durée et du coût liés au protocole de "mise à blanc" après travaux tel que décrit au chapitre 1 fait apparaître, par run de désinfection, du besoin de 6 personnes pendant 10 heures pour la zone traitée, suivie d'une équipe de 3 préleveurs environnement pendant 8 heures. A ces étapes se rajoutent environ 25 heures pour le traitement des prélèvements des 3 runs au laboratoire de microbiologie.

L'objectif d'ajouter l'étape de bio-décontamination aérienne ayant été avant tout



↑ illustration 5 : enveloppe d'indicateurs biologiques avec trois coupons de spores de *Geobacillus stearothermophilus* avec des populations de 4 log10, 5 log10, 6 log10. A droite, des tubes de bouillon de culture après 7 jours d'incubation à 55-60°C : en violet, aucune croissance bactérienne, en jaune, croissance bactérienne. (témoin positif)

de sécuriser le retour à des conditions validées de la zone après travaux avec garantie d'atteindre les zones potentiellement difficiles d'accès à la désinfection manuelle, il n'a pas été demandé de mesurer la biocharge après les étapes de nettoyage c'est-à-dire avant cette étape de décontamination aérienne, puis après cette étape. Aussi, même s'il n'est pas possible de pouvoir estimer concrètement la contribution individuelle de cette étape de bio-décontamination aérienne, l'excellent résultat enregistré pour le protocole dans sa globalité permet néanmoins de souligner l'efficacité de l'ensemble du traitement.

La question d'une qualification de ce traitement se pose à présent de sorte à aller plus loin dans l'optimisation industrielle des opérations de "mise à blanc" avec la suppression d'un ou de plusieurs runs de désinfection manuelle réalisés habituellement en le (les) substituant par une bio-décontamination aérienne.

Une autre optimisation du recours à cette bio-décontamination sera de déterminer les conditions optimales d'aération après le traitement DSVA de sorte à raccourcir la durée avant de pouvoir réaccéder aux zones de production sans protection respiratoire individuelle.

6. Conclusion

La méthode de désinfection automatisée avec la technologie Phileas® et O2SAFE® permet de désinfecter toutes les surfaces intérieures d'un RABS relativement chargé avec une efficacité à 6 log₁₀ de *Geobacillus stearothermophilus*, ainsi que la zone adjacente au RABS.

Cette méthode est validée dans de nombreux cas d'usage, et peut être mise en regard d'une désinfection manuelle et de ses limites : problématique d'accessibilité des surfaces, durée des applications, mobilisation de nombreuses ressources, habilitation du personnel, reproductibilité liée à la variabilité, vérification de son efficacité par plans de monitoring extensifs, ...

La DSVA automatisée est adoptée pour de larges applications : incubateurs, sas, isolateurs, RABS, salle, couloirs, zone entière : de 150L à 1.500m³, cette solution 'plug-and-play' se révèle souple et facile à mettre en œuvre ; non-corrosive et sans danger pour les opérateurs en ce qui concerne Phileas® avec l'O2SAFE®. Les pré-requis sont limités : une température initiale entre 15 et 30°C, une humidité relative entre 30 et 75%.

La DSVA automatisée sera d'autant plus flexible que les centrales de traitement d'air salle et RABS sont séparées. Un revamping de zone ou de sas peut être une bonne opportunité pour étudier cette optimisation. Néanmoins même un design classique de ZAC permet d'y intégrer des unités mobiles ou fixes Phileas® avec un minimum d'ajustements.

L'évolution des requis réglementaires comme ceux de l'Annexe 1 des BPF Européennes et le besoin de performance industrielle vont sans doute accélérer l'intégration de méthodes telles que la bio-décontamination aérienne des surfaces dans les procédures de désinfection après travaux, après dérive ou tendance détectée au niveau des résultats de monitoring environnement voire même en routine (suite à campagne de remplissage sous RABS, ou encore pour l'introduction de matériel en zone aseptique dans des sas, etc ...) dans le souci permanent de garantir la qualité des produits et de la sécurité des patients.

Références

1. Annexe 1 des BPF Européennes : Fabrication des Médicaments Stériles, version en vigueur
2. Annexe A1 de la norme EN 17 272, v2020 : Méthode de désinfection par voie aérienne par des procédés automatisés
3. Annexe 11 des BPF EU et texte US 21 CFR Part 11 : systèmes informatisés



We're here for you.

Before supporting you with a unique portfolio of contamination control equipment, consumables and services, we ask about your objectives to help ensure **your success.**

**Comprehensive offerings.
Integrated support.**

 **STERIS**

Technologie barrière.

Utilisation d'isolateurs individuels pour la thérapie cellulaire autologue

Didier MEYER



La thérapie cellulaire autologue est un des modèles de thérapie en cas de désordre cellulaire avec un prélèvement sanguin individuel, une séparation et une modification des cellules avant d'injecter au patient qui est le donneur des cellules restaurées. Les détails du processus de travail à suivre ont été décrits par l'ISPE⁽¹⁾. Les progrès récents avec CAR-T et CRISPR ont permis par la technologie une séparation entre les bonnes et mauvaises parties des cellules. L'environnement dans lequel ces manipulations doivent être effectuées doit respecter les Bonnes pratiques de fabrication (cGMP). Cela signifie qu'au-delà de la recherche et du développement, il doit y avoir une logique de production réalisée dans un environnement répondant aux réglementations en vigueur du pays concerné⁽²⁻³⁾.

1. Environnement de production

Les opérations de production pour la thérapie cellulaire doivent être réalisées en conditions aseptiques et donc dans des conditions environnementales maîtrisées.

Il existe deux choix d'environnement pour isoler un procédé biopharmaceutique aseptique de son environnement immédiat :

- Le procédé est réalisé dans un environnement non clos et dans ce cas une classe A sous flux dans un environnement classe B est requis. Les opérations seront réalisées sous un flux laminaire de classe A ou dans un RABS.
- Le procédé est réalisé dans un environnement clos via l'utilisation d'un isolateur clos. Dans ce cas, une classe A sous isolateur est requise et l'isolateur peut être installé dans un environnement de classe C ou D.

Ces classes A, B, C et D ne signifient pas seulement une ventilation/filtration définie, une vitesse d'air et un renouvellement de l'air filtré mais un habillage spécifique pour le personnel avec des temps d'habillage. Pour le confort de l'opérateur et l'efficacité du personnel/processus de ségrégation, le choix d'un isolateur clos dans un environnement de classe C ou D facilite la mise en œuvre du procédé⁽⁴⁾.

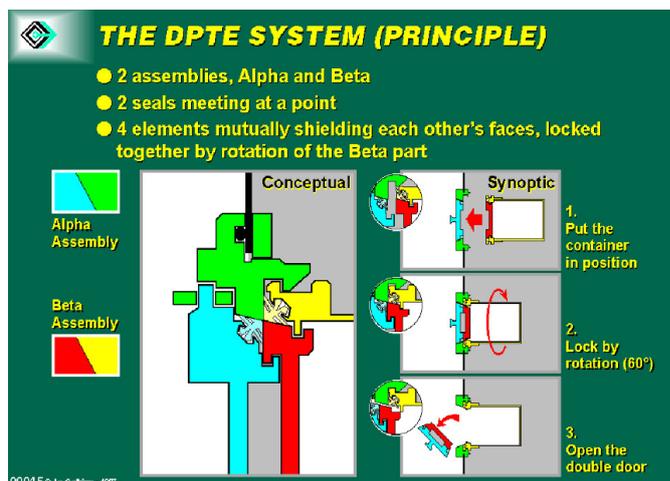
2. Les différents systèmes d'isolateurs

Un isolateur intégré pour la thérapie cellulaire avec un système RTP (Rapid Transfer Port) pour le transfert des composants, incubateur et centrifugeuse a été présenté en 2016⁽⁵⁾. Ce type d'équipement est parfaitement adapté à la recherche et au développement de séquences qui seront ensuite appliquées dans la routine quotidienne.

En cas de traitements individuels par thérapie cellulaire (CT), chaque procédé individuel doit être séparé et autonome. Une solution est l'utilisation d'un mini-isolateur flexible individuel, qui est une variante de ce qui a été fait à l'INRA (Institut national français pour la recherche agronomique) dans l'étude du microbiome chez les souris monoxéniques.

Pour garder le procédé individuel séparé des isolateurs souples et stériles, simples et prêts à l'emploi et Gamma stérilisés sont maintenant proposés par différents fournisseurs.

Ces isolateurs clos ont été décrits et utilisés depuis la fin des années 1940 en chirurgie stérile⁽⁶⁾ et dans l'élevage de



↑ illustration 1 : schéma de conception et fonctionnement de ces petits isolateurs souples pouvant être conçu individuellement pour chaque étape du procédé

rongeurs "germ-free" en laboratoire. En effet, des mini-isolateurs à usage unique, transparent et flexible à pression positive d'un volume approximatif de 150 litres avec manipulation par les avant-bras et ports RTP Beta existent. Ces systèmes permettent également de connecter un microscope ou caméra à la porte d'entrée Alpha.

Tout le matériel à introduire dans la classe C sont munis d'un code barre ou équivalent, stérilisés et emballés en double sachet avant de passer dans une chambre de bio décontamination H₂O₂ après avoir retiré le premier emballage. Les cellules vivantes, très souvent congelées, provenant de l'extérieur de la classe C peuvent être entrées dans l'isolateur classe A via un système rapide RTP type Alpha/Beta adapté à la porte d'entrée de l'isolateur et au poste de travail pour les cellules.

3. Fonctionnement des isolateurs

L'illustration 1 représente un schéma de conception et fonctionnement de ces petits isolateurs souples pouvant être conçu individuellement pour chaque étape du procédé.

Le système de ventilation/filtration de chacun de ces isolateurs est composé d'un filtre à membrane hydrophobe d'entrée 0,5 micron et d'un filtre HEPA de sortie. Le gaz utilisé pour gonfler l'isolateur peut être soit de l'air comprimé ordinaire, soit une combinaison de gaz comprimé pour augmenter le développement des cellules (ajout de CO₂ par exemple). La pression positive est comprise entre 30 et 50 Pa.

L'isolateur de stockage et l'isolateur de service sont tous deux équipés d'une filtration unidirectionnelle par ventilation

à flux/HEPA pour éliminer le plus rapidement possible toute trace de H₂O₂ pendant la phase de bio décontamination après aération du VPHP.

Le point clé de cette configuration est l'utilisation des systèmes RTP alpha/bêta pour divers chargements et déchargements sans risque de contamination croisée par des particules viables et non viables. Ce type de raccordement avec rotation est contrôlé par leurs fournisseurs pour la qualité des joints et la sécurité des connexions multiples⁽⁶⁾.

Le point principal de cette installation est l'utilisation unique des isolateurs individuels depuis la leukaphérèse jusqu'à l'injection finale au patient, y compris la phase microscope/caméra comme décrit dans^(4a). La contamination à l'intérieur de l'isolateur est exclue grâce aux transferts via des connexions aseptiques type CPC et RTP. Les systèmes fermés restent clos pendant toute l'opération garantissant toute contamination croisée avec l'environnement.

4. Applications possibles

La plupart des étapes du process peuvent être réalisées dans ces petits isolateurs autonomes.

Les cellules sont transférées directement depuis l'extérieur via le système de transfert.

Dans le cas de cellules congelées à moins 70°C, un manchon isolé du système de transfert peut être trempé dans un bain d'eau pour l'étape de décongélation.

Les conteneurs stériles prêts à l'emploi type MW RTP peuvent être utilisés comme rotors de centrifugation.

L'incubation peut être effectuée dans une salle d'incubation à 35°C, en tant qu'élément de la salle blanche C ou D ou dans un conteneur MW RTP qui doit être placé dans un incubateur approprié.

L'isolateur de stockage maintient les composants nécessaires stériles et l'isolateur de service permet le transfert vers le module de fabrication via des ports RTP verticaux (cuvettes centrifuges) et horizontaux (composants).

5. Conclusion

Ces isolateurs souples type "ballroom" dont la conception sera adaptée à chaque étape du procédé apportent un confort d'utilisation par le personnel et une sécurité maximale pour le procédé de fabrication tout en limitant l'investissement et les dépenses d'installation et de qualifications.

Un ensemble de technologies connues, maîtrisées et normalisées (isolateur, microfiltration, filtration HEPA, VPHP, RTP, SUT et Gamma stérilisation) permet, conformément à l'Annexe 1 révisée de l'EMA 2022, de procéder à des protocoles individuels stricts stériles pour la thérapie autologue CAR-T pour les tumeurs solides.

Références

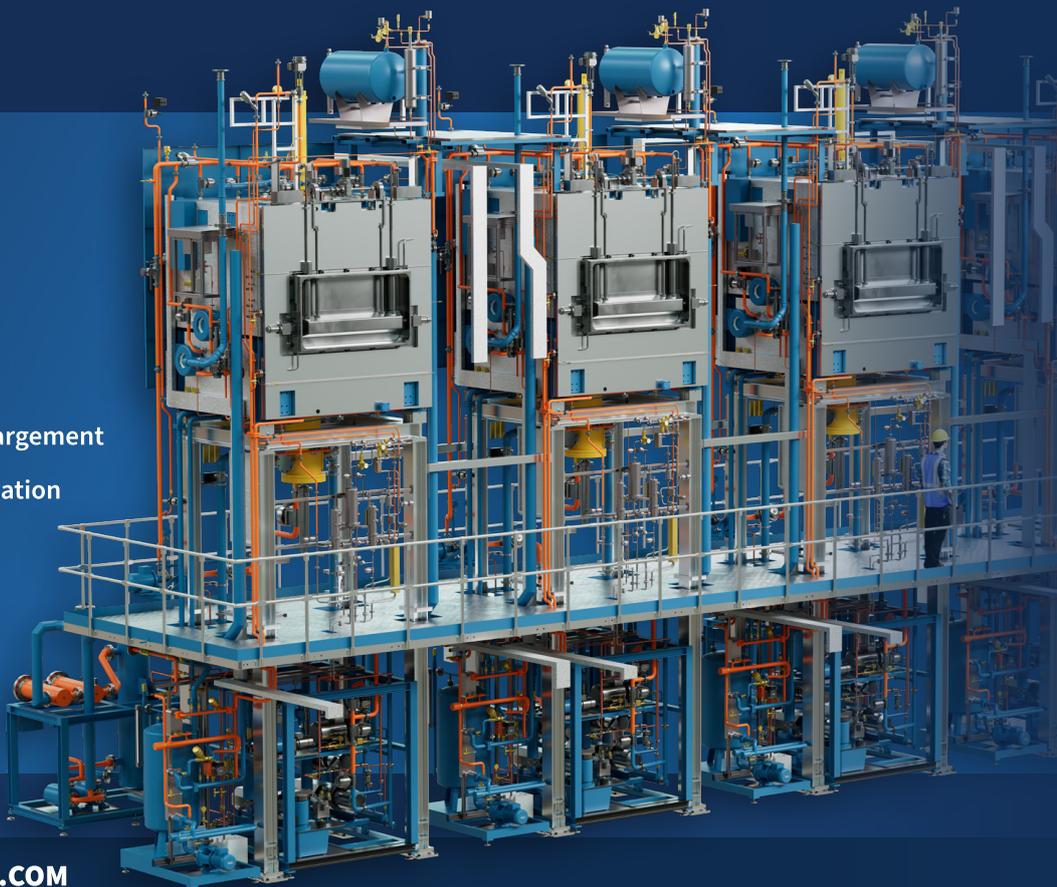
1. <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/november-december-2020/flexible-facility-design-multiple-cell-therapy>
2. Administration américaine des aliments et des médicaments. "Approved Cellular and Gene Therapy Products" 29 mars 2019. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
3. Agence européenne des médicaments. "Advanced Therapy Medicinal Products: Overview" 23 juillet 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/humanregulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
- 4.a Points à prendre en considération pour le traitement aseptique des produits pharmaceutiques stériles dans les isolateurs 2020 Parenteral Drug Association, Inc.
- 4.b Administration des aliments et médicaments des États-Unis. Guide pour l'industrie des produits pharmaceutiques stériles fabriqués par traitement aseptique. Bonnes pratiques de fabrication actuelles, ministère américain de la Santé et des Services sociaux. Rockville, MD, 2004
- 4.c Eudralex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use-Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products ; Commission européenne 2008. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf(consulté le 19 novembre 2014)
5. Une histoire de la technologie des isolateurs et des dispositifs de confinement. Partie 1- Le confinement précoce mène aux films isolants flexibles par Doug Thorogood Clean Air and Containment Review | Issue 18 | April 2014
6. Aborder les questions clés dans la mise en œuvre réussie des thérapies cellulaires à l'échelle commerciale : une étude de cas réelle par Marco Fadda & Massimiliano Cesarini à ISPE 2019 Europe Biotechnology. Conference 25-26 septembre Bruxelles Belgique

HOF

premium pharma solutions

LES PRODUITS HOF EN UN COUP

- Systèmes de lyophilization
- Systèmes de chargement et de déchargement
- Unités de congélation et de décongélation
- Technologies de réfrigération
- Solutions spéciales
- Service



HOF-SONDERANLAGEN.COM

Nettoyage et désinfection conformes à l'Annexe 1

Contec CyChlor

Désinfectant à action rapide pour un usage au quotidien sur un large spectre bactéricide et levuricide.

Contec ProChlor

Sporicide agissant selon plusieurs modes d'action en 1 min.

Contec PeridoxRTU

Sporicide à action rapide avec un temps de contact de 3 minutes.



Contec NeutraKlean

Détergent au pH neutre peu moussant. Idéal pour le nettoyage de toutes salles propres.

Contec 70% Alcohol

IPA et éthanol dénaturé, existe en version stériles et filtrées, à faible teneur en endotoxines.

Présentation de la gamme Contec de détergents et désinfectants pour salles propres.

Pour en savoir plus sur la gamme, demander un échantillon ou échanger avec l'un de nos experts, visitez notre site: emea.contecinc.com/annex-1-compliant-cleaning

SCANNEZ MOI

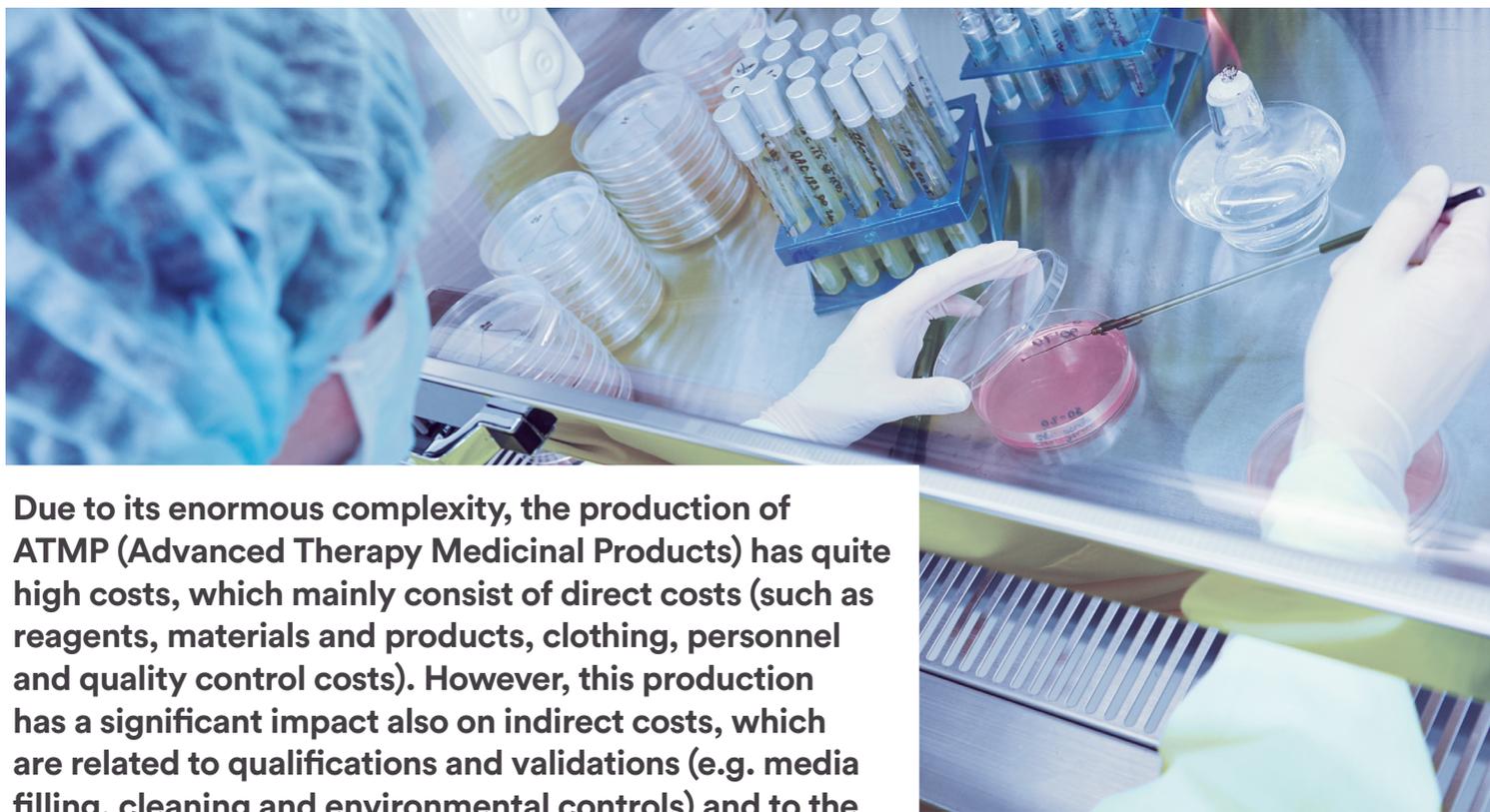


Quand le nettoyage est essentiel

ATMP. Calculation of greenhouse gas (GHG) emissions expressed in CO₂eq of an open system (AinB) compared to a closed system equipped with isolators (AinD)

Ivana FERRERO → Ospedale Infantile Regina Margherita Torino

Cristina ZANINI & Franco SEVERINA & Pietro BOSI → IWT ATMP Division



Due to its enormous complexity, the production of ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) has quite high costs, which mainly consist of direct costs (such as reagents, materials and products, clothing, personnel and quality control costs). However, this production has a significant impact also on indirect costs, which are related to qualifications and validations (e.g. media filling, cleaning and environmental controls) and to the whole structure, including energy costs, air conditioning costs, HVAC systems and environmental validation.

This article presents an analysis conducted to highlight opportunities to improve the environmental impact of the manufacturing of advanced therapy medicinal products (ATMPs), by comparing greenhouse gas (GHG) emissions expressed in CO₂eq of a classic Grade B clean room with Grade A laminar flow cabinets (open system) versus a closed system equipped with isolators, considering energy requirements, carbon footprint and costs related to a 21-day production cycle.

1. Manufacturing of ATMPs

The European Regulation 1394/2007 defines advanced therapy medicinal products (ATMPs) as products used to restore, correct or modify physiological functions primarily through a pharmacological action.

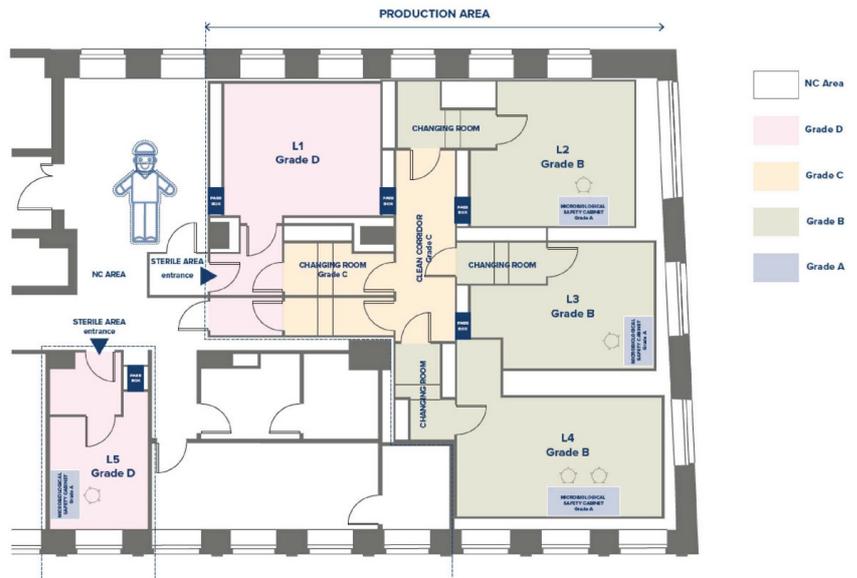
The ATMP manufacturing process for clinical use must comply with the principles of good manufacturing practice (GMP) to determine how cell preparations are produced and controlled, from the collection and handling of raw materials to the processing of intermediate products and quality controls, storage, labeling, packaging and release.

GMP Annex 1 describes the appropriate classification required and assigned to pharmaceutical manufacturing areas, depending on the type of operations taking place in the facility:

- **Grade D:** Represents a clean area where the less critical stages of sterile manufacturing take place.
- **Grade C:** This area is accessible from Grade D and is associated with a clean area designated for less critical stages in the production of sterile products. Grade C requires higher air and particulate and microbiological surface quality than Grade D, while sharing similar temperature and relative humidity control.
- **Grade B:** For aseptic preparation and filling, this is the base environment for Grade A. Air pressure differences must be constantly monitored. Requires higher air and microbiological and particulate surface quality than Grade C, while sharing similar humidity and temperature control. Environmental contamination conditions must be constantly monitored.
- **Grade A:** an area of high-risk operations requiring aseptic conditions (e.g. filling, opening and closing of containers, such as vials or test tubes). These conditions are usually ensured by a homogeneous laminar airflow in the work environment and are monitored throughout the critical processes.

The guidelines also define two types of system in which aseptic production of drugs (in general and of ATMPs in particular) can take place:

- The open system is defined in general as an aseptic preparation and filling area in which the product is exposed to the environment and operator (for example when the



↑ Figure 1. Layout of the open system Cell Factory, built at the Regina Margherita Children's Hospital, University Hospital of the City of Health and Science of Turin

product is handled in a laminar flow cabinet) ; in this case, according to the GMP guidelines, a grade A critical clean area inserted in a grade B background clean area is required (AinB).

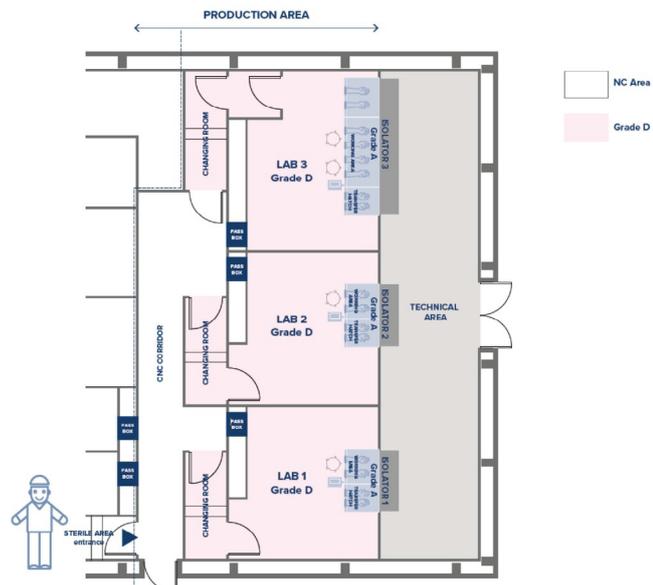
- The closed system, on the other hand, involves the use of a physical barrier that absolutely separates the operator and the environment from the area in which the product is handled (Grade A Isolator); in this case, it is accepted that the background environment where the isolator is installed, is, always according to GMP guidelines, of Grade D (AinD).

- Due to its enormous complexity, the production of ATMPs has quite high costs, which mainly consist of direct costs, such as reagents, materials and products, garments,

personnel and costs related to quality controls. However, this production has a significant impact also on indirect costs, which are related to qualifications and validations (e.g. media filling, cleaning and environmental controls) and to the entire structure, including energy costs, air conditioning costs, HVAC systems and environmental validation.

2. Methods

The analysis of the difference between open and closed systems was performed by comparing the Cell Factory of Regina Margherita (open system Figure 1) and the Centre de Production Cellulaire (CPC) located in Epalinges (closed system Figure 2) and belonging to the University Hospital of Lausanne (CHUV).



↑ Figure 2. Layout of the closed system Cell Factory, with equivalent production output, built at the Centre de Production Cellulaire of the CHUV Hospital in Lausanne

The following operating parameters were considered and collected for the analysis, both from the open system Cell Factory and the closed system Cell Factory:

1. Annual energy supply for ventilation of the controlled environments (kWh);
2. Annual energy supply for the installed equipment (kWh);
3. Costs of the twenty-one-day production cycle (in EUR);
4. Greenhouse gas emissions (in CO₂eq);
5. An estimate of the construction costs for the open and closed systems.

The energy costs related to each controlled environment in the open and closed system were calculated based on the different surfaces and environmental classifications of the two Cell factories and the related hourly air changes.

The total air volume changes for each controlled environment in both open of 271m² and closed system layouts (108m²) have been calculated based on the different surface areas of the two CFs and the relevant Grade air changes per hour:

- Grade B: 55 changes per hour and
- Grade D: 35 changes per hour.

3. Cost analysis

A production cycle of 21 days/cycle was considered in both the open and closed systems.

These costs, provided by the Regina Margherita hospital for the open system, were divided into indirect and direct costs as follows:

- Indirect costs for the structure (Lighting/electricity of the equipment ; Air conditioning/HVAC

system ; Environmental validation; Annual qualification tools and products.)

- Indirect costs for production (Media filling for two operators ; CF cleaning (biocides + clothing) ; Qualification of the qualified operator's dressing ; Qualification of the external operator's dressing ; Material flow ; Environmental controls (monthly).
- Direct costs for production : Biocides ; Dressing ; Personnel (cost man/hour).

The data were measured in same season. However, the advantage using a closed system remains because the volume of fresh air which is thermally treated, at every cycle, is higher for the open system than for the closed system and therefore the energy consumed will be correspondently higher for the open system.

4. Greenhouse gas emissions in (CO₂eq)

The CO₂eq footprint was obtained considering the impact category indicator (ISO 14040) for the production of 1 kWh in Italy (0.8), and multiplying by the difference in electricity consumption; for this characterization factor. The calculated value corresponds to 406.31 g/kWh CO₂eq. This approach is normally implemented in the life cycle assessment (LCA) study of products and is strongly recommended by the ISO 14067 standard. The costs for the construction of the infrastructure are related to the complexity and size of the structure. The analysis was performed considering the average prices/m² for this type of structure in Europe.

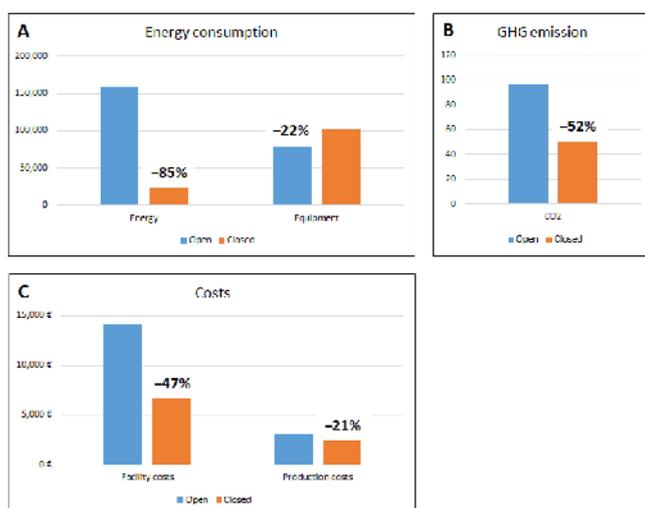
5. Results

Based on the different surfaces of the controlled environments used in the two configurations and the related air changes to maintain the levels of particle control, the overall average daily energy consumption was calculated at 435 kWh/day in the CF of Regina Margherita and 63.23 kWh/day in the closed system of CPC, with a saving of 85% on ventilation costs for the closed system compared to the open system.

The 21-day production cycle used at the CF of the open system involves three internal operators and two external operators, as well as quality control procedures.

This analysis shows that the energy savings achieved by using a closed system is 6,497 kWh/21 days of production process and that, consequently, the reduction of greenhouse gas emissions using closed systems is approximately 52% per process cycle compared to open systems. Paradoxically, but understandably, the energy consumption of the Grade A isolator used in the closed system is higher than the energy used by the laminar flow hoods installed in the open Grade B system for the critical Grade A area (13,671 kWh versus 7,174 kWh/process respectively).

However, comparing the total value of energy consumption calculated as the sum of the energy required for ventilation, distribution and treatment of air and instrumentation, we have shown that the energy required to complete a 21-day production cycle in an open system is significantly higher than that required by an equivalent production cycle in a closed system. The same applies, as seen below, to greenhouse gas emissions, which are higher for open systems than those generated by the use of closed systems. (see Figure 3).



← Figure 3. The data obtained, in terms of consumption, costs and emissions, are summarized in this figure

Conclusions

Advanced therapy medicinal products (ATMPs) are transforming the treatment of many previously incurable diseases. However, their complex preparation, high production costs, and the need for compliance with Good Manufacturing Practices (GMP) make their use challenging and expensive. In this study, we have calculated the costs and the carbon footprint of ATMP production by comparing the production cycles in two different systems: an open AinB system and a closed AinD system, as outlined in EudraLex Vol.4, Annex 1 and Part IV .

Since biological drugs cannot be sterilized, they must be produced in sterile environments. These environments are maintained aseptic through strict control of particulate and microbiological contamination, which is achieved using ventilation systems. These systems filter, recirculate, and condition the air to ensure sterility. The traditional open AinB clean room system requires extensive air recirculation, making it highly energy-intensive. In contrast, isolators offer a higher level of protection against product contamination and provide a safer working environment for operators.

We analyzed a hypothetical 21-day production cycle in both open and closed systems, demonstrating a reduction in production costs when using an isolator. Additionally, by employing an isolator in a Grade D room, the cost of disposable sterile cleanroom gowns is significantly lower compared to the expenses associated with an open system. Moreover, decontamination cycles in the closed system are designed and validated for smaller volumes, are automated (typically using hydrogen peroxide vaporization), and do not require specialized personnel. The validation of smaller environments in the AinD closed system processes is also notably less expensive and time-consuming compared to the larger environments required in the AinB open systems, which, by definition, include Grade B, C, and D environments.

Finally, in this study, we analyzed the sustainability of a traditional cleanroom compared to a closed system equipped with isolators, specifically focusing on Greenhouse Gas (GHG) emissions expressed in CO₂ equivalents (CO₂eq), to identify opportunities for reducing the environmental impact of ATMP manufacturing.

The analysis revealed an energy saving of 6,497 kWh over the 21-day production cycle. As a result, the reduction in GHG emissions when using closed systems is approximately 52% per production cycle.

References

- EUR-Lex Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on Advanced Therapy Medicinal Products and Amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394> (accessed on 8 May 2023).
- Silva, D.N.; Chrobok, M.; Ahlén, G.; Blomberg, P.; Sällberg, M.; Pasetto, A. ATMP Development and Pre-GMP Environment in Academia: A Safety Net for Early Cell and Gene Therapy Development and Manufacturing. *Immuno-Oncol. Technol.* 2022,16, 100099.
- European Medicines Agency. Advanced Therapy Medicinal Products: Overview. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview> (accessed on 8 May 2023).
- EudraLex-Volume 4—Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Available online: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en (accessed on 8 May 2023).
- EudraLex Volume 4 Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products. Available online: https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-ant_en_0.pdf (accessed on 8 May 2023).
- Zanini, C.; Severina, F.; Lando, G.; Fanizza, C.; Cesana, E.; Desidera, D.; Bonifacio, M. Good design practices for an integrated containment and production system for advanced therapies. *Biotechnol. Bioeng.* 2020, 117, 2319–2330. [CrossRef] [PubMed]
- Krapp, M.; Harmening, N.; Bascuas, T.; Johnen, S.; De Clerck, E.; Fernández, V.; Ronchetti, M.; Cadossi, R.; Zanini, C.; Scherman, D.; et al. GMP-Grade Manufacturing and Quality Control of a Non-Virally Engineered Advanced Therapy Medicinal Product for Personalized Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Biomedicines* 2022, 10, 2777. [CrossRef] [PubMed]
- Chemili, M.; Laurent, A.; Scaletta, C.; Waselle, L.; Simon, J.P.; Michetti, M.; Brunet, J.F.; Flahaut, M.; Hirt-Burri, N.; Raffoul, W.; et al. Burn Center Organization and Cellular Therapy Integration: Managing Risks and Costs. *J. Burn. Care Res.* 2021, 42, 911–924.

Filtration stérilisante.

Exigences croisées de la norme ISO 13408-2 et de l'Annexe 1

Eric CHANTEUR → Intertek



La filtration stérilisante est une étape cruciale dans les procédés aseptiques. Elle permet de garantir la stérilité des produits, donc d'assurer la sécurité des patients. Dans un contexte réglementaire en constante évolution, il est impératif de se conformer aux nouvelles exigences. Cet article présentera la démarche générale de qualification des filtres et de validation du procédé de filtration stérilisante, en synthétisant les exigences normatives (ISO 13408-2) et réglementaires (Annexe 1 des BPF).

En éliminant les micro-organismes des produits liquides et des gaz, la filtration stérilisante joue un rôle essentiel dans la production pharmaceutique. Elle est utilisée sur des produits qui sont sensibles aux procédés de stérilisation conventionnels (chaleur sèche ou humide, rayonnement ionisant ou stérilisation ETO). Or, l'efficacité de l'élimination microbienne par filtration dépend de nombreuses variables, qui si elles sont mal maîtrisées, rendent inefficace ce procédé.

Un critère essentiel dans le choix d'un filtre est donc sa capacité à retenir les particules indésirables (microorganismes et particules). La taille nominale des pores doit être suffisamment petite pour retenir les contaminants, tout en permettant un débit adéquat du produit. Pour cela, il est important de choisir un filtre avec une taille de pores appropriée, généralement de 0,22 micron, compatible avec le produit à filtrer (ne devant pas interagir avec le produit ni altérer ses propriétés physiques ou chimiques). Il est donc important de choisir un filtre fabriqué à partir de matériaux inertes. Le filtre, ainsi que le système de filtration doivent résister aux méthodes de nettoyage et de stérilisation utilisées dans le procédé de fabrication.

Pour terminer, les filtres doivent maintenir leur intégrité structurelle et leurs propriétés de filtration sous des conditions opérationnelles (pression différentielle, débit, durée) et thermiques extrêmes, sans compromettre la stérilité du produit. La sélection du système avec une résistance mécanique et chimique élevée, ainsi qu'une durée de vie suffisante doit garantir une filtration efficace durant la production. Le système doit aussi permettre le monitoring en continu des paramètres critiques et des tests d'intégrité pré- et post-filtration in situ. En somme, le choix du filtre stérilisant doit être basé sur des critères rigoureux pour assurer l'efficacité de la filtration stérilisante et la qualité du produit final.

"La filtration stérile est donc une étape cruciale de la production, et la validation de ce processus est donc essentielle."

Les questions les plus fréquemment posées dans l'industrie sont les suivantes : Quels sont les critères de sélection du filtre ? Quels sont les paramètres critiques du processus de filtration ? Qualifier un filtre et valider la filtration ! Quelles sont les différences ? Comment démontrer l'efficacité de l'élimination microbienne par l'épreuve bactérienne ? Avec les tests d'intégrité en PUPSIT, quels sont les autres éléments de contrôle qui doivent être mis en place en routine ?

La validation du filtre vise à prouver que le processus élimine systématiquement les microorganismes d'un fluide, sans nuire à la qualité du filtrat. La conformité aux exigences normatives et réglementaires, de qualification / validation, doit garantir que le processus de filtration est fiable et reproductible. Contrairement à d'autres procédés de stérilisation, où les paramètres sont surveillés en continu, la rétention microbienne et l'intégrité physique du filtre ne peuvent pas être monitorées en continu, sur toute la durée de la filtration. La surveillance continue ne se réalise que sur des paramètres qui sont corrélés indirectement à la rétention microbienne, tels que le débit, la pression, le volume. D'où l'importance de valider selon les principes normatifs, cet aspect fiabilité et reproductibilité, afin de prouver l'interdépendance des paramètres de surveillance avec l'intégrité physique du filtre et sa capacité de rétention microbienne.

Heureusement, la norme ISO 13408-2, ainsi que les paragraphes 8.79 à 8.95 de l'Annexe 1 définissent clairement les étapes de qualification, validation et surveillance qui doivent s'appliquer. Dans votre stratégie de validation, il faudra également prendre en considération les orientations de l'Annexe 1 applicables aux Single Use System (SUS) sur les éléments critiques du système de filtration, dont le filtre. Comprendre les variables critiques de la filtration stérilisante, et les préconisations réglementaires est essentiel pour s'assurer que le procédé est correctement défini et validé. En outre, les défis sont nombreux : les conditions en durée, températures ou pression qui règnent sur la chaîne de production peuvent être extrêmes, les composants mis en œuvre sont parfois corrosifs, visqueux, fragiles ou réactifs. Autant de contraintes à intégrer dans votre stratégie de validation pour obtenir des produits sûrs, efficaces, stériles, dans des délais raisonnables.

Pour les procédés de stérilisation classiques (chaleur sèche ou humide, rayonnement ionisant...), la cinétique d'inactivation microbienne suit une loi mathématique permettant de calculer un niveau de stérilité garanti. L'élimination des organismes d'un fluide par filtration ne suit pas cette décroissance mathématique. L'ensemble des exigences réglementaires soulignent donc l'importance de comprendre la nature de la charge biologique initiale d'un fluide. Outre de connaître la concentration et le type de germes présents dans le produit, il est essentiel de déterminer la taille et la forme de ces microorganismes. Il faut comprendre l'influence du fluide à filtrer, et du procédé de fabrication avant filtration, sur la biocharge (type, concentration, taille, forme), notamment son impact sur le micro-organisme d'essai utilisé pour valider cette capacité de rétention microbienne.

Dans ce processus complexe de validation, où chaque étape doit être minutieusement respectée, de nombreuses expertises interviennent à différents niveaux. La constitution de votre équipe de travail sera d'une importance cruciale ! Il faudra vous entourer à minima d'un expert microbiologiste (pour la compréhension de l'impact produit sur la biocharge), d'un expert produit (pour la compréhension de l'impact filtration sur votre produit), d'un expert filtration (pour la conception et qualification de votre système de filtration) et d'un expert en assurance de stérilité (pour la validation du procédé aseptique).

1. Caractérisation du filtre et du système

La première étape est la caractérisation du filtre et du système de filtration (montage, connexion...).

La caractérisation des filtres stérilisants consiste à sélectionner les filtres aptes à être utilisés, ainsi qu'à justifier les paramètres procédés et les limites de tolérances. Il faut donc au préalable, réaliser une analyse de risque justifiant vos choix techniques et qualités.

Un rationnel expliquera le choix du filtre, le fournisseur de filtre, l'équipement de filtration, ainsi que l'ensemble des paramètres critiques et déterminera :

- Les variables impactant l'efficacité de l'élimination microbienne (Table 1)
- Les limites de tolérances de ces variables
- La conception du système de filtration (filtre unique, en parallèle ou en série – double ou redondant)

Vous les attendiez ? Ils sont arrivés.

Découvrez les nouveaux produits **PMT**

- Compteur de particules viables
- Aérobiocollecteurs fixes et mobiles
- Compteurs portables et fixes



PMT France - 1 rue de la Belette - 91410 DOURDAN - France - Tél. +33 1 64 55 13 00 - Fax. +33 1 64 55 13 01 - contact@pmtfrance.fr
 PMT Benelux NV/SA - Haachtsesteenweg 378 boîte 01 - 1910 KAMPENHOUT - Belgique - Tél +32 (0)16 65 92 92 - Fax +32 (0)16 65 22 05 - info@pmtbenelux.com

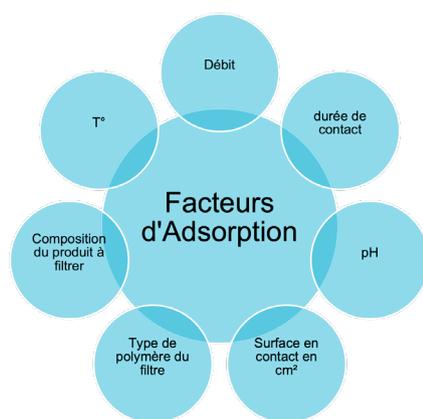
↓ Table 1 : Paramètres influençant l'efficacité de rétention microbienne

Variable	Effet
Caractéristiques de la membrane	Distribution de la porosité, chimie de surface, structure du polymère et type de polymère de la membrane
Caractéristiques de l'équipement de filtration	Description physique de l'équipement, des éléments auxiliaires et des matériaux constitutifs Interconnexions Dispositions des éléments dans le système
Choix des composants et des matériaux - Absence d'impuretés - Résistance chimique et mécanique.	Les composants à étudier sont : les valves, les canalisations et raccords, les instruments et jauges, les joints et les matériaux filtrants
Le système ne doit pas relarguer de fibre, ni d'impuretés	Étude des relargables, impuretés et effet d'adsorption. Absence de fibre dans le filtrat
Le système doit permettre	Le nettoyage et la stérilisation
Le système doit préserver	La stérilité et toute recontamination
Dernier filtre au plus près du point de remplissage	Justifier l'emplacement du filtre et prendre en compte les longueurs de tuyauteries, les points morts des connectiques, les connexions aseptiques...
Caractéristiques du fluide – Effet sur la biocharge	Tensio-actif et additif pH, viscosité, osmolarité, tension de surface et force ionique
Charge biologique du fluide	Nombre, type, forme et taille des germes
Formulations du produit	Certaines formulations peuvent avoir une incidence sur la taille des germes
Le procédé	Taille de lot / T° / Pression différentielle / Débit / Les durées

- L'emplacement des filtres dans le procédé (le dernier filtre stérilisant étant le plus proche possible du point de remplissage aseptique)
- Les risques de perte de stérilité lors de la réalisation des tests d'intégrité en PUPSIT (Après Stérilisation Avant Utilisation). En effet, le système doit permettre la réalisation des tests d'intégrité, avant et après filtration en place, sans engendrer un risque de contamination microbienne.
- Les risques associés à l'externalisation (SUS, achat de filtre stérile...).
- Les effets du produit sur le filtre et du filtre sur le produit.

Une étape dans cette analyse de risque est donc la caractérisation du procédé de filtration, de ses paramètres critiques et des moyens de surveillance. L'établissement des paramètres critiques et des tolérances étant basé sur 3 principes :

- Le choix du filtre et de ses caractéristiques techniques.
- La connaissance du produit à filtrer et de sa biocharge, afin d'obtenir un filtrat stérile sans compromettre la sécurité, la qualité, l'efficacité et la performance du produit.
- La sélection d'une méthode de nettoyage et de stérilisation pour le système de filtration.



↑ Figure 1 : Les paramètres d'adsorption

2. Sélection du filtre

Le choix d'un filtre va dépendre de plusieurs facteurs. Sa capacité de rétention microbienne qu'il faudra valider pour chaque combinaison filtre stérilisant /produit, mais aussi, les effets du filtre sur l'éluat. Pour cela il faudra étudier les relargables, impuretés que le filtre libère dans le produit. Mais également, évaluer les effets de l'adsorption des composants du produit sur le filtre, surtout sur la qualité du filtrat. Pour rappel, l'adsorption est un mécanisme où les composants du produit se lient au matériau filtrant modifiant la composition du filtrat. Les facteurs influençant cette adsorption, qui seront à justifier (certains à valider), sont repris en *figure 1*. La plupart seront ensuite monitorés en routine. Pour cela, des limites de tolérances hautes et basses seront à spécifier lors de la validation.

3. Caractérisation du filtre

Le choix du type de filtre (marque et fournisseur), sa taille et ses constituants sont primordiaux. Il doit être adapté au fluide à stériliser, ainsi qu'au procédé de fabrication et au système de filtration utilisé.

C'est à l'utilisateur de démontrer la pertinence de ses choix, via un rationnel qui abordera :

- la surface utile du filtre
- la porosité du filtre
- la compatibilité thermique du filtre avec les conditions opératoires, dont les températures de stérilisation
- la force hydraulique nécessaire pour résister à la pression différentielle du procédé
- la configuration du filtre (plaque ou cartouche ; filtre redondant...)
- la durée de vie du filtre
- la charge biologique (type, taille et concentration des germes à éliminer).

4. Caractérisation de l'équipement de filtration

Concomitamment à la sélection de votre filtre, il faudra caractériser votre système de filtration et fixer les performances de votre procédé. Dans un 1^{er} temps, il faudra faire des choix techniques. À cette étape, il est judicieux de vous faire aider de l'expertise des fournisseurs de filtre qui vous conseilleront sur l'adéquation des composants de votre équipement (filtre, carter et corps de filtre) avec votre procédé. Il vous faudra réaliser une description physique précise de votre équipement et des éléments auxiliaires, dont les matériaux constitutifs du système. Il faudra justifier le choix de chaque composant, leur interconnexion et leur disposition. Bien entendu, aucun de ses éléments ne devra contaminer le produit. C'est-à-dire que les études des relargables, extractibles et adsorption concernent le système et non pas uniquement le filtre. Il faudra démontrer que les composants du système ne transfèrent pas d'impuretés ni ne modifient la qualité du produit. En plus du filtre, les composants critiques d'un système de filtration sont :

- les systèmes de canalisation et de raccordement
- les valves
- les jauges et autres instruments de mesure
- les joints et les garnitures
- les matériaux filtrants
- les cages de protection ou carter
- les instruments de surveillance.

En plus d'apporter l'assurance de la stérilité du filtrat, l'étude de conception garantira la maîtrise et la mesure des paramètres procédé (débit, pression, température, durée). Elle justifiera le choix des capteurs, ainsi que l'emplacement de ces dispositifs de monitoring. Elle intégrera une évaluation des risques justifiant l'emplacement du filtre minimisant le risque de recontamination après filtration. Pour cela, des systèmes simples sont à privilégier, avec un minimum de joints et de garnitures, ainsi que de placer le filtre stérilisant au plus près du dispositif de remplissage. Le système de filtration devant être stérile, votre étude de conception tiendra compte des contraintes de nettoyage et de stérilisation (stérilisation en place ou stérilisation chez le fournisseur puis assemblage aseptique). La maîtrise de vos fournisseurs, ainsi que la compréhension des risques engendrés par les SUS sera une nécessité !

Enfin, la conception évaluera le risque de réalisation des tests d'intégrité avant / après utilisation, en place (PUPSIT).

Ces décisions qualité seront décrites dans un rationnel type analyse de risque. Comprendre les systèmes de filtration et leurs composants peut se révéler compliqué, étant donné la variété des options disponibles. La conception et la qualification, selon les principes QbD (Quality by Design), des éléments constitutifs du système offriront un haut niveau d'assurance de stérilité.

5. Le fluide (le produit) à filtrer

Certaines caractéristiques du produit ont une influence sur l'efficacité de la filtration, d'autres sont à conserver pour garantir sa qualité. Ses paramètres sont à prendre en compte dans votre stratégie de validation, et vérifier, pour chaque attribut, leur maintien dans des limites prédéfinies (*Table 2*).

↓ Table 2 : Attributs du produit à spécifier et maintenir dans des limites

- pH	- Osmolarité
- Force ionique	- Masse volumique
- Viscosité	- Charge biologique,
- Tension de surface	endotoxines et
- Formulation	particules

La norme ISO 13408-2 insiste sur l'effet potentiel de la formulation du produit et de la nature du filtre sur la taille cellulaire des microorganismes. Un expert microbiologiste étudiant ces paramètres sera un atout majeur lors de la construction de votre analyse de risque et sur l'analyse des résultats de validation. Il faudra statuer sur le fait que votre système de filtration est apte à arrêter la biocharge que votre produit et process favorisent.

Pour connaître la charge biologique de votre produit, la réglementation impose de faire un prélèvement pour analyse de la biocharge sur chaque lot, avant la filtration stérilisante. En validation, il faudra, en plus, identifier les espèces microbiennes et analyser l'influence de votre produit sur leurs tailles. En lien avec cette biocharge, il est essentiel de définir les conditions de stockage (température, système de protection de la contamination tel que inertage qui consiste à remplacer l'atmosphère d'un espace donné, tel qu'un réservoir de stockage, une cuve ou un espace clos, par un gaz inerte afin d'empêcher la contamination, l'oxydation ou d'autres réactions indésirables), ainsi que de fixer un délai entre la dernière étape de fabrication et le début de la filtration. Cette durée influence le développement microbien. La durée totale de filtration

est également un facteur à définir puis à valider. Les paramètres températures et durée, étant des facteurs de proliférations microbiennes, ils doivent être clairement validés puis respectés en routine. Bien entendu, les méthodes de détermination de la charge biologique respecteront la norme ISO 11737-1 ou la monographie PE 2.6.12.

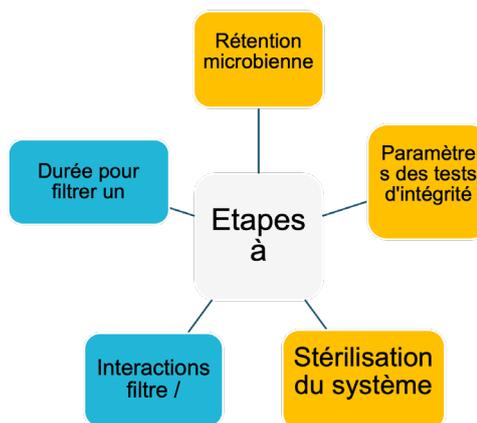
Lors de vos lots de routine, votre système qualité devra prouver la maîtrise de cette charge biologique, dans le produit, avant filtration. Pour cela, les préconisations de l'Annexe 1 des BPF seront à implémenter et à respecter.

6. Compatibilité Filtre / Fluide

En parallèle de l'étude des effets de votre produit sur la biocharge, il faudra initier des études de compatibilité Filtre / Fluide, afin de connaître les effets que le filtre peut engendrer sur votre produit et aussi de vérifier l'absence d'impact de votre produit sur sa capacité de rétention. C'est à l'utilisateur de démontrer cette compatibilité via les essais suivants :

- **Impacts de la formulation du produit**, ainsi que les effets du procédé (température, durée, débit), sur les attributs chimiques, physiques et la performance du filtre
- **Effets du filtre sur les attributs biologiques, chimiques et physiques du fluide**. Cette analyse intégrera les études des extractibles, des relargables, les endotoxines, la création de particules ou la libération de fibres, les études d'adsorption. L'identité et la quantité des relargables et impuretés devront être déterminées sur le produit à filtrer. Si votre étude utilise un produit de substitution, une justification sera à apporter. Enfin, les études devront démontrer l'absence de toxicité des extractibles provenant du filtre. La mise à disposition, par les fabricants de filtres, de données sur les extractibles ou sur les compatibilités chimiques, permettra d'alimenter votre analyse.

Pour résumer, les exigences réglementaires imposent dans un 1^{er} temps de caractériser le filtre et le système de filtration. Lors de ces étapes de qualification, une évaluation des risques justifiant vos choix techniques et qualité sera élaborée. Définir précisément, également, vos paramètres procédés, fixer des limites et élaborer votre stratégie de surveillance (par le choix et l'emplacement de vos capteurs), feront partie intégrante de votre stratégie de qualification.



↑ Figure 2 : La validation de la filtration stérilisante

Pensez, en outre, qu'il faudra également définir vos paramètres concernant vos tests d'intégrité (Figure 3). Après cette phase de conception, des études seront à mener pour vérifier les effets (ou l'absence d'effet) du filtre sur le produit et du produit sur le filtre.

Lorsque ce 1^{er} travail aura été achevé, vous démarrez ensuite vos essais de validation, dont le but sera de démontrer la fiabilité, l'efficacité et la reproductibilité du procédé de filtration. Pour cela, selon que le fluide à filtrer soit un gaz ou un liquide, 3 ou 5 étapes sont recommandées (figure 2).

7. Épreuve bactérienne

Cette étape importante dans la stratégie de validation permet de garantir que la membrane et la cartouche de filtration possèdent les critères de performance d'un filtre stérilisant, c'est-à-dire que la membrane doit retenir physiquement TOUS les microorganismes (bactéries, champignons et protozoaires) d'un fluide en produisant en aval, un effluent stérile. Cela consiste à évaluer l'aptitude du filtre à retenir les organismes de références d'une suspension bactérienne liquide en simulant les conditions de process worst-case. Il est à noter que les virus ne sont pas totalement filtrés et ne sont pas concernés par les exigences de la norme ISO 13408-2.

La filtration stérilisante des gaz, avec des filtres hydrophobes, est généralement validée par le fournisseur du filtre en utilisant un aérosol d'essai. Selon la littérature scientifique et normative, l'influence du gaz porteur est peu significative sur le procédé de filtration, ce qui permet d'éviter d'initier un test d'épreuve bactérienne spécifique à votre procédé. Votre obligation sera juste d'évaluer les données de rétention générées par le fabricant afin de garantir leur applicabilité par rapport à vos conditions opérationnelles.

Concernant l'épreuve bactérienne, sur filtre hydrophile pour la stérilisation des liquides, le test de rétention doit obligatoirement simuler les conditions de production les plus contraignantes. Idéalement il faudrait réaliser une épreuve bactérienne pour chaque trio Filtre / Produit / Conditions opérationnelles, c'est-à-dire que le fluide d'essai doit être le produit à filtrer pour chaque condition opératoire. Dans la réalité et pour des raisons de délai et de coût, il est possible de regrouper les liquides ayant des propriétés similaires. Bien entendu, les représentants worst-case seront utilisés pour l'étude, avec un rationnel écrit supportant la justification du trio représentatif utilisé.

Si le fluide à filtrer ne peut pas être utilisé pour des raisons de propriétés anti-microbiennes ou de conditions opérationnelles inhibitrices de croissance microbienne (Température, durée, pH...), vous avez la possibilité d'utiliser un fluide ou des conditions de simulation, se rapprochant le plus de votre réalité opérationnelle, en respectant les attributs de la Table 2. Chaque modification sera à justifier. Vous pouvez bien entendu éliminer le composé anti-microbien de votre produit, mais aussi modifier les éléments suivants : pH, température du fluide durant l'épreuve, durée réduite d'exposition du microorganisme de référence au fluide, utilisation d'un germe résistant aux propriétés du fluide.

"Lors de vos lots de routine, votre système qualité devra prouver la maîtrise de cette charge biologique, dans le produit, avant filtration. "

Deux micro-organismes de référence sont définis dans la norme ISO 13408-2 pour être utilisés dans le procédé de validation. Il s'agit de *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146, pour les filtres de 0,22 µm) et d'*Acholeplasma laidlawii* (ATCC 23206, pour les filtres de 0,1 µm retenant les mycoplasmes). Ce dernier doit également être utilisé lorsque la biocharge de votre produit contient des micro-organismes plus petits que *Brevundimonas diminuta*.

Le niveau d'épreuve minimale est de 10⁷ germes viables/ cm² de surface utile du filtre, dans les conditions de process, avec le produit à filtrer, sur la durée maximale. Le résultat doit être l'obtention d'un filtrat stérile, sur 3 essais consécutifs. Cela permettra de définir la durée maximale de filtration autorisée et le temps total durant lequel le filtre doit être en contact produit.

La difficulté dans ce genre d'essai est de maîtriser l'ensemble des paramètres ayant une influence sur la taille cellulaire et d'avoir un nombre suffisant de données pour connaître le type de germe que sélectionne votre produit, pour cela, l'aide d'un expert microbiologiste vous sera précieuse. Les conditions de culture seront également à définir afin d'obtenir des germes de petites tailles. Outre les facteurs indiqués en *table 1*, il faudra être attentif à la présence de substances impactant le passage des germes à travers la membrane telle que les liposomes ou la présence d'organismes pléomorphes (mycoplasmes, leptospires ou forme L des bactéries dans une solution de pénicilline).

Grâce aux données de l'épreuve bactérienne, vous établirez des spécifications pour vos tests d'intégrité non destructifs. En effet, la validation est censée établir un lien de reproductibilité entre la rétention bactérienne et l'intégrité physique des filtres. En routine, la réussite de vos tests d'intégrité, en place, avant et après utilisation, vous permettra de prouver la réussite de la stérilisation.

↓ Table 3 : Les variables à surveiller

- Température	- Pression différentielle et perte de charge
- Débit	- Volume
- Durée de filtration et holding time produit	- Biocharge avant filtration
- Paramètre désinfection et stérilisation	- Test d'intégrité avant et après

8. Tests d'intégrité

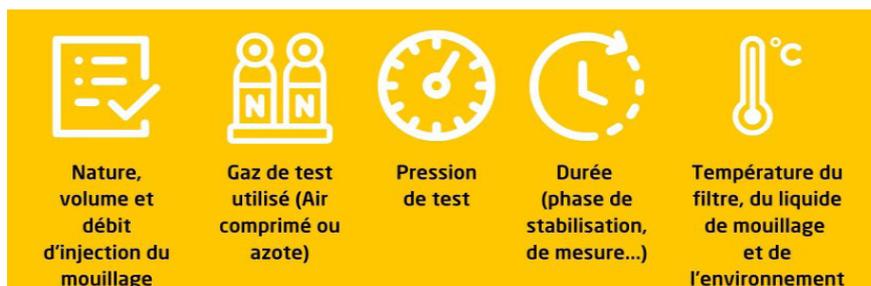
Valider et réaliser en routine des tests d'intégrité, c'est fixer les paramètres influençant les résultats de ces tests de performances fonctionnelles (voir *Figure 3*). Pour rappel, il existe 3 types de tests non destructifs : le point bulle, la diffusion et le test d'intrusion à l'eau. Les deux premiers, conviennent aux filtres hydrophiles et hydrophobes. Le dernier test convient uniquement aux membranes hydrophobes. Après avoir expliqué le choix d'un des 3 types de tests, vous devrez valider les spécifications d'échec ou de réussite du test, qui dépend des paramètres repris en *Table 3*. Un rationnel écrit expliquera chacun de vos choix techniques. En routine, il faudra apporter la preuve que ces facteurs ont été respectés, sinon, le résultat de votre test ne correspondra pas à la réelle intégrité de votre membrane.

La réalisation des tests d'intégrité avant et après filtration est une obligation pour les filtres liquides (après utilisation pour les filtres à gaz). Les directives réglementaires insistent sur l'importance de tester le filtre en place, dans son boîtier, afin de vérifier l'étanchéité et l'intégrité structurelle du système avant utilisation et l'intégrité de la membrane durant le procédé de filtration.

9. En routine

Les variables influençant la capacité de rétention étant nombreuses et interdépendantes, le monitoring des paramètres critiques est une obligation (voir *Table 3*). Cette surveillance sera une preuve documentée démontrant que le procédé est maintenu dans les limites de tolérances. Il vous faudra de plus, mettre en place un système maîtrisant et mesurant la biocharge de votre produit avant la filtration.

Enfin, la validation de la filtration stérilisante est un prérequis à la validation de votre process aseptique, dont l'APS (test de simulation aseptique, Aseptic Process Simulation) est une des composantes. La maîtrise de ce système complexe vous apportera une plus grande confiance dans la robustesse et l'assurance de stérilité de votre procédé.



↑ Figure 3 : Facteurs à valider pour les tests d'intégrité

Conclusion

La filtration stérilisante est une étape critique, dans un procédé aseptique. Elle est soumise à des exigences de plus en plus strictes qui soulignent l'importance de la validation de ce procédé. La multiplicité des variables, des attributs et des paramètres à contrôler est importante. La compréhension des facteurs critiques et le respect strict de chacune des étapes de validation vous apporteront la meilleure assurance de stérilité. De la sélection de votre filtre jusqu'à la validation par l'épreuve bactérienne, en passant par l'analyse des interactions filtres / produit, les expertises à développer sont nombreuses. Il est donc important de mettre en place des protocoles rigoureux et de vous appuyer sur la norme ISO 13408-2 qui borde bien le sujet.

References

1. ISO 13408-2
2. Annexe 1 § 8.79 à 8.95 (Filtration stérilisante)
3. Annexe 1 § 8.131 à 8.139 (Single Use System)
4. Annexe 1 § 8.127 à 8.130 (Closed system)
5. PDA 26 (guide technique de la FDA sur la filtration stérilisante)
6. PDA 36 (guide technique FDA sur la validation aseptique)
7. PDA 44 (guide technique FDA Quality Risk management for aseptic process)

WIBObarrier® :

SÉCURITÉ MAXIMALE ET ERGONOMIE EN MILIEU RESTREINT

Le WIBObarrier® de Weiss Technik est un poste de travail ergonomique de classe de propreté ISO 5.

Il permet de réaliser presque toutes les étapes du processus dans un **espace réduit**, tout en assurant une protection fiable du personnel, des produits et des locaux.

Ce système garantit un niveau de sécurité optimal pour la production, les laboratoires et la R&D. Adaptés à diverses applications, les systèmes de confinement WIBObarrier® peuvent être **modulés** en fonction du **niveau OEB requis**. Système complètement **ouvert**, équipé d'une **vitre coulissante**, ou un système fermé avec un **panneau frontal**, les modules offrent une grande flexibilité pour la manipulation sécurisée **d'agents hautement** puissants et **toxiques**.

Avec le WIBObarrier®, Weiss Technik continue de répondre aux exigences les plus strictes pour la sécurité et l'ergonomie en milieu restreint.

Pour plus d'informations, contactez :

Amael TAQUET, Ingénieur commercial

amael.taquet@weiss-technik.com

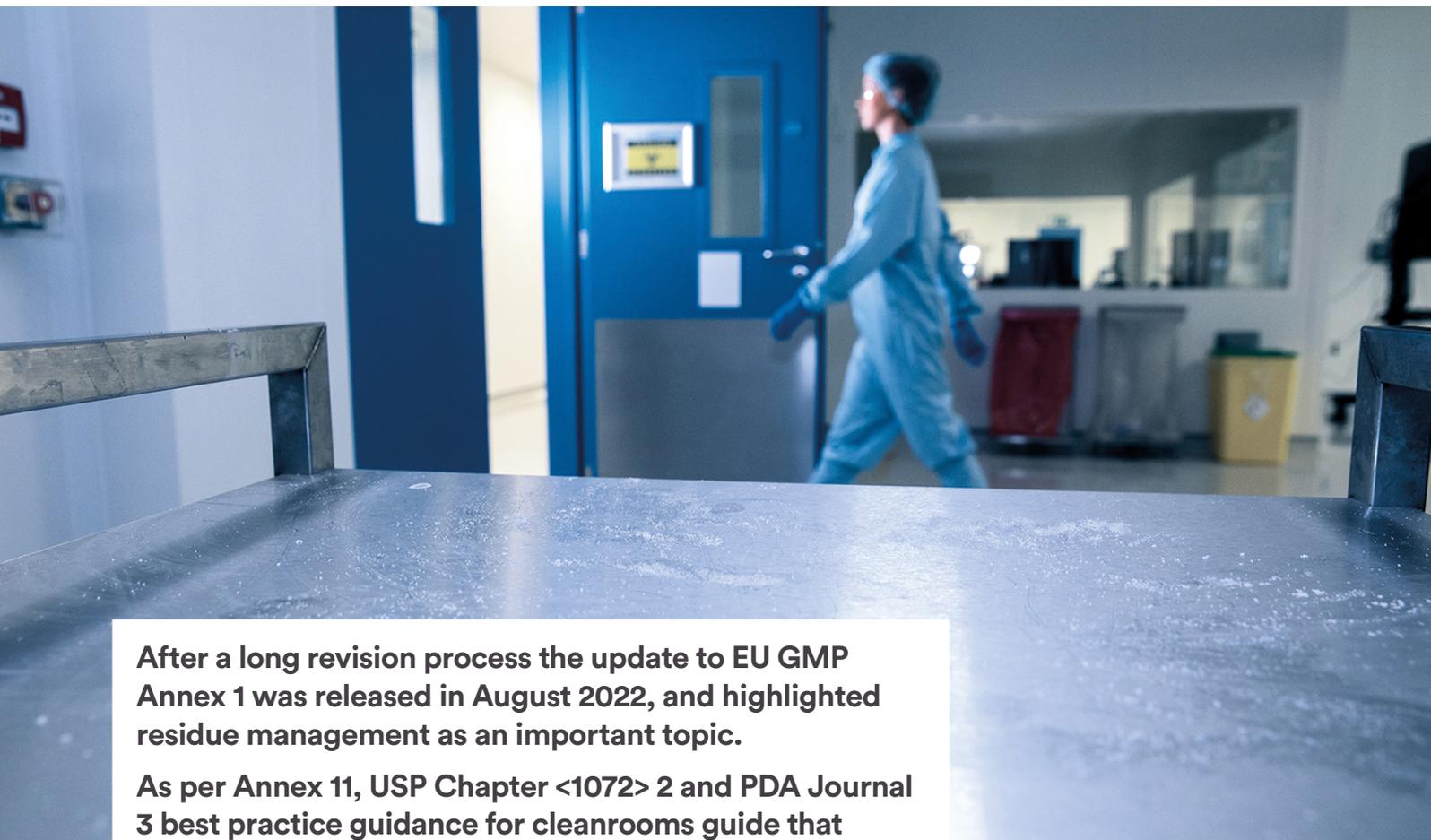
05 56 46 69 41

weisstechnik®
a schunk company



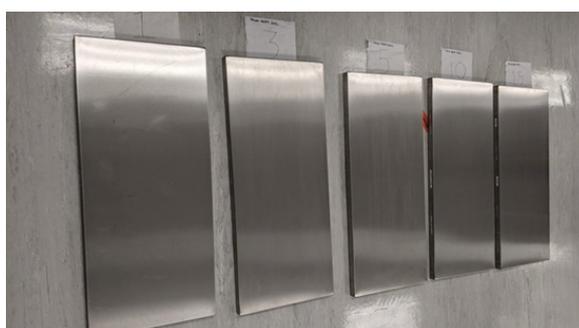
CCS. Employing Conductivity Measurements for On-site Residue Quantification

Denis STREITT & Aneta SCHIMANOWITZ → Ecolab



After a long revision process the update to EU GMP Annex 1 was released in August 2022, and highlighted residue management as an important topic.

As per Annex 11, USP Chapter <1072> 2 and PDA Journal 3 best practice guidance for cleanrooms guide that surface residues need to be either managed, removed or reduced to an acceptable level. The recent Annex 1 update contains specific guidance and links residue management as part of the cleaning step. The EU GMP Annex 1 states in chapter 4.33 : "The disinfection of cleanrooms is particularly important. They should be cleaned and disinfected thoroughly in accordance with a written programme. [...] Cleaning programmes should effectively remove disinfectant residues. [...]."



↑ Figure 2 : Méthode de test utilisée

1. What is a residue?

Residues on surfaces are not clearly defined in Annex 1. They can be very different in nature and could be dust, soil, dirt or manufactured product residues. Residues can come from cleaning agent and disinfectants used during the cleaning and disinfection process and are often overlooked or underestimated.

From a chemical perspective, the residues remaining on a surface from the use of detergents or disinfectants will be dependent on the formulation of the product but are mainly non-volatile, ionic ingredients.

These will accumulate on surfaces after product application and the amount left behind is dependent on the detergent of disinfectant formulation, and the application technique (spraying, wiping, or mopping) especially when the product is applied multiple times without any removal step.

It is important to consider and understand that the evaluation of residue build up, by visual assessment, is subjective. The visibility of residues depends on many parameters such as the light conditions, the surface type, the application technique, and product formulations.

2. What are the risks and how to manage the risk mitigation?

Any risk to the manufacturing process should be identified using risk analysis and mitigation actions assigned and assessed as part of the Contamination Control Strategy (CCS). A CCS is a combination of ongoing product and process risk assessments, in line with ICH Q9*, linked to the Quality Management System (QMS). The CCS should establish robust assurance of contamination prevention (and considering all types of contaminants including residues).

→ Evaluation of the Health and Safety risks

The principle Health and safety concerns when using detergents/cleaning agents and disinfectants is the risk they can pose to the operators applying them. These can be exposure risks and physical risks posed from their application.

Each detergent and disinfectant has, by nature, a level of toxicity, particularly true for disinfectants which are toxic to living microorganisms. However, these products should be safe for operators to use when used and applied according to the product label instructions and when adhering to any appropriate safety measures described in the Safety Data Sheet requirements.

Using different products (for example, different disinfectant types) in rotation (a regulatory requirement) can potentially create chemical interactions. An example

is a Chlorine based product being applied after an acidic phenolic based product which in some circumstances can cause toxic Chlorine gas to be generated).

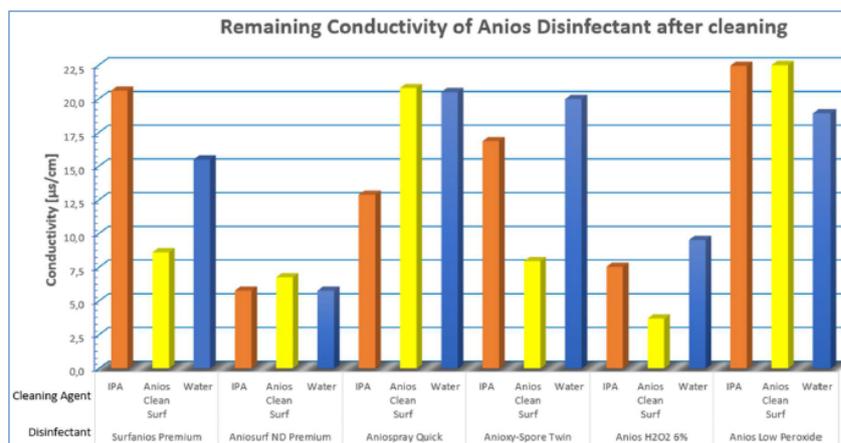
A physical risk that can be caused by the build up of disinfectant residues or interaction of residues from multiple products is sticky or slippery floors. In addition to the risk of slips, trips, and falls for personnel from slippery floors, sticky floors may cause the accumulation of dirt and debris. These could be difficult to remove and increase the risk of cross contamination.

In addition to the risks to operators applying detergents/cleaning agents and disinfectants, we also need to be mindful that residues that are not adequately managed may accumulate on surfaces. This presents an increased risk that these could migrate by various means into the pharmaceutical products being manufactured in the area. Their detection in a finished product could result in batch rejection, or potentially unanticipated effects on the pharmaceutical product itself.

→ Evaluation of the risks to the premises

A common source of facility damage is due to the mismanagement of residues. It is important to consider that residues should not only be removed from cleanroom surfaces where the residue is visibly apparent, but from every surface.

These residues, if not managed proactively, can cause degradation to the facility over time. Issues such as corrosion, discoloration, reduction of the



↑ Figure 1: Final conductivity [$\mu\text{S}/\text{cm}$] resulting from the remaining residues after rinsing of dedicated Anios disinfectant with each of the 3 rinsing agents

epoxy sheen or delamination of surface layers can occur. This can result in high repair and rebuild costs.

→ Evaluation of the risks on disinfectant efficacy

Residue build up can, by the accumulation of multiple layers of disinfectant, make the surface inaccessible to subsequent disinfectant being applied – potentially limiting its full effectiveness. It cannot be forgotten that the physio-chemical interactions between products can also simply inactivate the disinfectant.

A hidden impact sometimes overlooked is the impact on environmental monitoring (EM). Accumulation of disinfectant residues on a surface, transferred to swabs or contact plates during sampling may have an inhibiting effect on the organisms recovered, even where neutralizers have been added in the EM culture media. Thus the EM results generated can be underestimated, and may even give false negative results (masking effect).

Evaluation and mitigation of the risk needs to be a part of the CCS, using the common risk evaluation tools and with the help and support of the experts from other departments.

To assess the levels of detergent and disinfectant residues left on a surface after application, determine how quickly they accumulate and determine the best way to remove them it is helpful to have a technique to measure and quantify them.

→ Residue Measurement and Best Practice Removal Techniques

Various methods and techniques are available to quantify the

number of residues. From complex analytical methods such as Liquid or Gas-chromatography to simpler methods such as UV, IR, or Conductivity. The benefit of being able to use a simpler method is that it can give you an instant result using a portable device in the environment. In particular, the conductivity method is a practical tool to assess and quantify residues in real-time.

3. Measurement Method

1. To measure conductivity, a standard portable conductivity meter device is a relatively simple and accessible tool (easy to handle, easy to calibrate and to maintain).

2. For the sampling method, a wetted wipe is used to remove residues from the test surface and immediate measurement of the residues from the wipe in aqueous solution using a Conductivity meter.

3. Selection of high purity water: Purified Water or WFI (WFI is the best option) and a low particle wipe (e.g. 100% Polyester knitted substrate with ultrasonic or sealed borders) give a very low baseline of less than 10 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (which will therefore be the most sensitive quantification for this analysis)

4. Rinsing agent

Based on internal study to define the optimal rinsing agent for Anios products (TR AniosCC001)⁴ it was concluded that on average water removes significantly more residue than Anios Alcool Isopropylique 70% (see Figure 1).

Water is a better rinsing agent due to its ability to easily dissolve ionic or charged molecules. This decision is dependent on the cleanroom grade, especially as it may not be desirable for water to be used as the final product applied in the cleaning and disinfection regime. Given the potential microbiological contamination risks that it may represent. Another effective rinsing agent can then be chosen (IPA for example).

5. Removal technique

Several scenarios were assessed to define the most efficient removal technique and the method described below resulted in a conductivity reduction of almost 90%.

The removal technique is defined as:

1. Apply the disinfectant onto the surface using 100% Polyester Flat Mophead.
2. Leave for the appropriate contact time.
3. Rinse with water.
4. Immediately dry the surface by mopping with a dry mop, ensuring removal of all the remaining liquid.

Conclusion

Residues from cleaning and disinfection have received increased regulatory focus and are an important aspect to keep under control. The CCS is a powerful tool to assess and mitigate the residue build up risk.

Conductivity testing is a practical, relevant and easy test method to prove that residue management is well designed in practice. In addition, end-users can switch to "low-residue" product formulations to mitigate and reduce the residue build-up.

References

- * EudraLex, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products, C(2022) 5938 final (22/08/2022).
- * USP General Chapter <1072>, "Disinfectants and Antiseptics," USP 42–NF 37 (2019).
- * PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology Vol 74 N°2 April 2020, Chapter 9.5 9.5. Residue Removal
- * ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management, Committee for Human Medicinal Products, EMA/CHMP/ICH/24235/2006 (03/02/2023)
- * TR AniosCC001 An Investigation into the Best Rinsing Agent and Process for Overall Residue Management of Anios Cleanroom Disinfectants (September 2023)

NOUVEAUTÉ
DÉCOUVREZ NOTRE

ISOCARE

ISOLATEUR DE TEST DE STÉRILITÉ



Améliorez la qualité et veillez à la sécurité.

ISOCARE est le système le plus innovant et robuste conçu pour fournir un environnement propre et aseptique, selon la norme EU-GMP (ISO 5), pour la manipulation et la protection des produits stériles.

Il garantit le plus haut niveau de protection des produits et des opérateurs dans les opérations aseptiques et toxiques.



SMARTCARE

Réalité Augmentée appliquée aux process

Système breveté (*en cours*) qui projette des instructions opérationnelles en transparence dans l'espace de travail

- ▶ Réduction du temps d'exécution
- ▶ Minimisation des erreurs et des risques grâce au suivi et à la traçabilité du processus
- ▶ Amélioration de la productivité, de la qualité des processus et du confort de l'opérateur.
- ▶ Utilisation pour la supervision, le support et la formation



LIGHTCARE

Système d'éclairage dynamique

Système d'éclairage intelligent, inventé et breveté par IWT qui permet le contrôle dynamique de l'éclairage dans la technologie d'isolation.

- ▶ Amélioration de l'efficacité opérationnelle et du bien-être des opérateurs
- ▶ Ajustements personnalisés de la lumière pour s'aligner sur les rythmes circadiens individuels, les exigences du processus ou les conditions ambiantes

IWT
a **TECNIPLAST** company
PHARMA



▶ **PLUS EFFICACE**

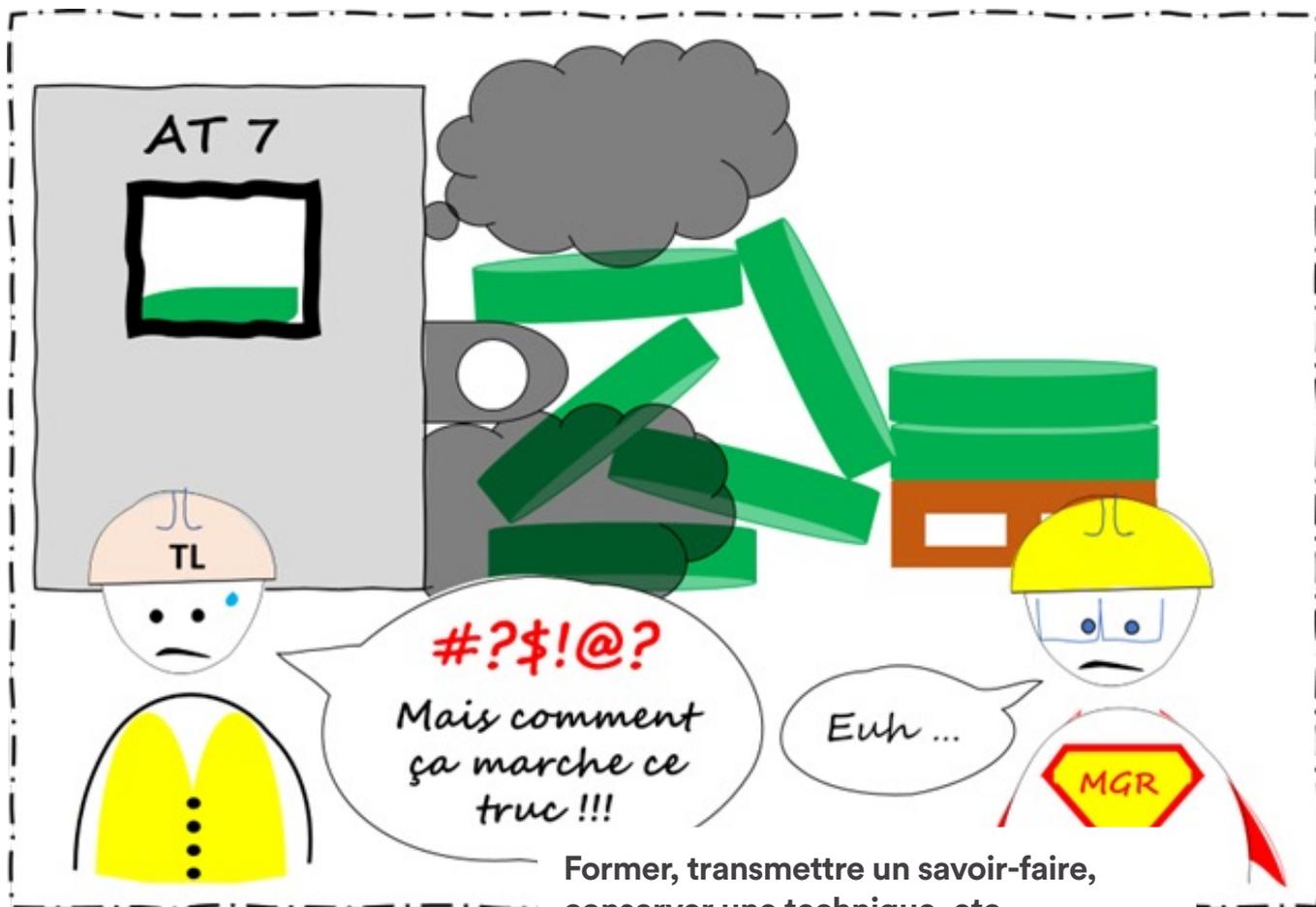
▶ **PLUS DE CONTRÔLE**

▶ **PLUS INTELLIGENT**

Lean. Comment ça marche et 4.0

Savoir-faire : utilisez le digital pour transmettre et formez vos équipes sur le terrain !

Jean-François BACHER → LEAN PERFORMANCE



Toute entreprise est confrontée un jour ou l'autre à l'épineuse question : "mais qui sait comment ça marche VRAIMENT cette machine ?".

Attendre que Raymond quitte l'entreprise pour se rendre compte que plus personne ne sait utiliser la machine ou anticiper et capitaliser le savoir-faire : que choisissez-vous ? Nous avons développé auprès de nos clients une méthodologie appelée "Comment ça marche ?" (CCM). Dans cet article, nous vous présenterons pourquoi lancer cette démarche, comment réaliser un chantier et pourquoi digitaliser le savoir-faire obtenu.

1. Pourquoi lancer un chantier CCM ?

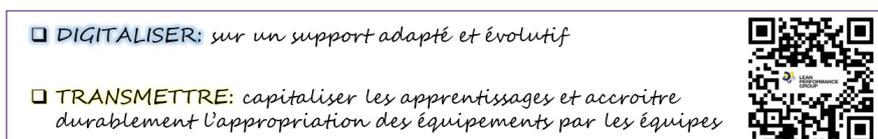
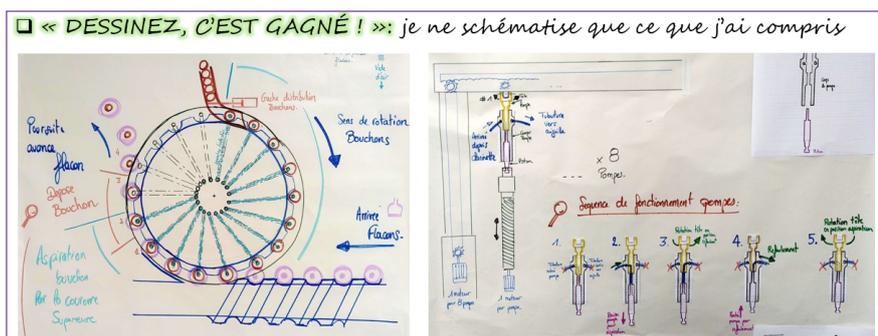
- Rendre évident le fonctionnement de chaque élément technique des équipements.
- Rendre abordable (vulgariser) la compréhension du fonctionnement de chaque élément.
- Créer une base solide et utilisable par le "commun des mortels".
- Initier un partage "win win" des connaissances de pilotage de ligne (production) et de maintenabilité des équipements (maintenance).

2. Quels sont les gains opérationnels ?

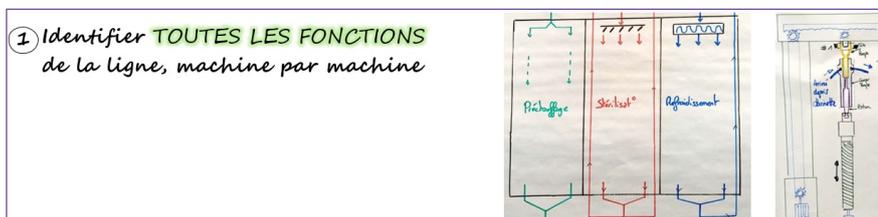
- Utiliser systématiquement la base du CCM pour former tout nouvel arrivant facilement et rapidement.
- Développer une démarche d'amélioration continue sur l'ensemble des documents "utiles" au poste pour la compréhension de fonctionnement des équipements.
- Utiliser en routine la base CCM dans le cadre de résolution de problèmes (déviations)

- Augmenter la fiabilité des équipements grâce à la connaissance et la compréhension de fonctionnement par l'ensemble des acteurs (Prod / Maint. / Qualité)

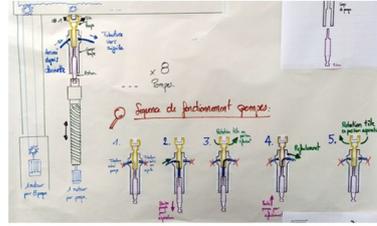
3. Comment se déroule la méthodologie ?



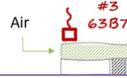
Pour être plus précis sur la méthodologie :



2) **DÉCRIRE LE FONCTIONNEMENT** de chaque fonction à l'aide de schémas croquis et leçons ponctuelles



3) Décrire le **RÔLE DE CHAQUE CAPTEUR** et son impact sur le fonctionnement



LISTE DES CAPTEURS CONVOYEUR ENTREE

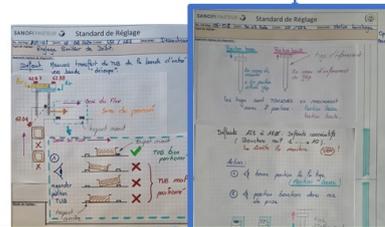
#	NOM	FONCTION	SI ACTIVE ?
1	63B6	Détection surcharge bande d'entrée	Surcharge
2	63B4	Présence tub sur convoyeur d'entrée	Transfert du tub avec le passeur
3	63B7	Position passeur	Passer en position rentré
4	63B8	Position passeur	Passer en position sorti
5	63B5	= Pas = machine convoyeur entrée	Convoyeur entrée débranché (= pas = déballé)

4) Décrire les **POINTS DE RÉGLAGE**, leur rôle et vérifier l'existence de standards correspondants ?

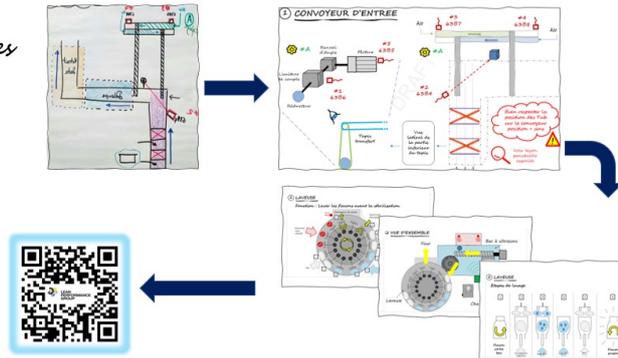
LISTE DES RÉGLAGES

#	NOM	QUAND ? (A quel moment dans un réglage ?)	COMMENT ? (standard ?)	STD ? (standard ?)
A	Réglage du passeur d'entrée	Maintenir transfert du tub de la bande d'entrée vers la bande de tub	Réglage hauteur de défilé (RDV)	X
B	Réglage avance / recul plateau de décharge	???	Valeur de réglage	X
C	Réglage hauteur base de convoyeur	???	Valeur de réglage	X
D	Réglage hauteur bras porte de sac	Maintenir porte des sacs au minimum (accrochage des tub (traps band / trap band))	Valeur de réglage	X
E	Réglage ventouses d'aspiration	Maintenir aspiration sac	Réglage position / quantité ventouses + viscosité fillet	X

5) Dessinez / schématisez les **STANDARDS DE RÉGLAGE**, et les **LEÇONS PONCTUELLES / OPL (ONE POINT LESSONS)**



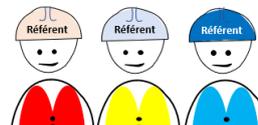
6) **DIGITALISER** les supports créés



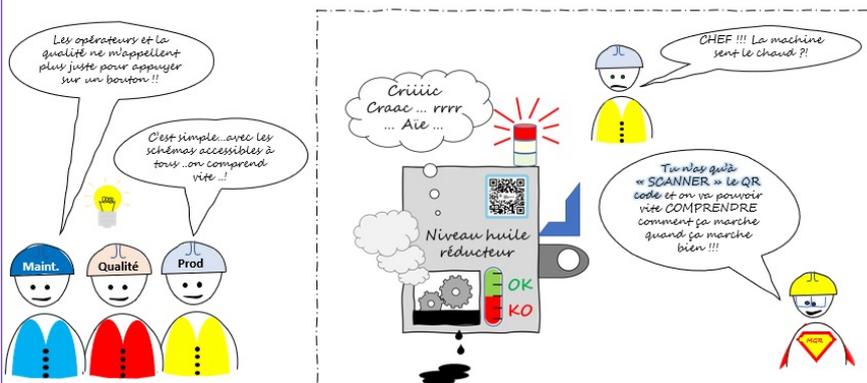
Créer « un QR Code » par module pour avoir un accès DIGITAL facile simple et sécurisé

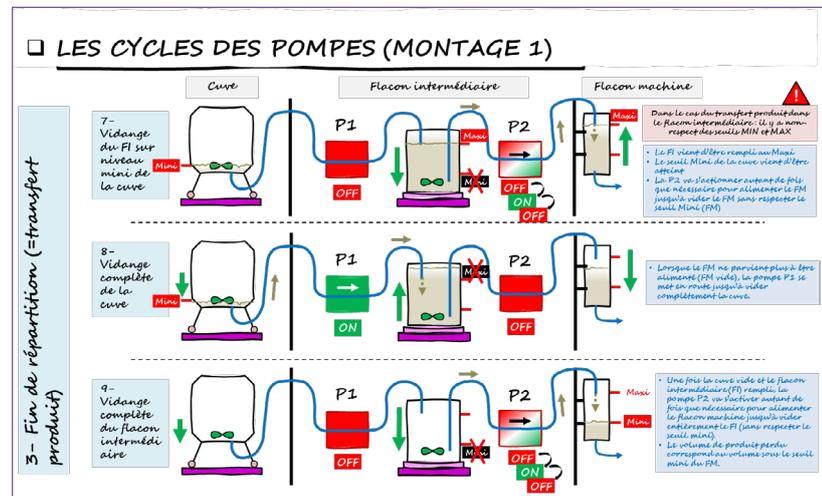
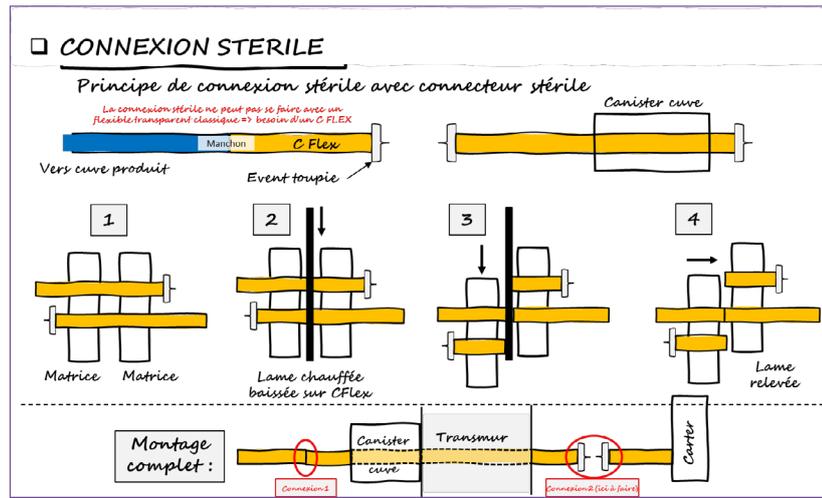
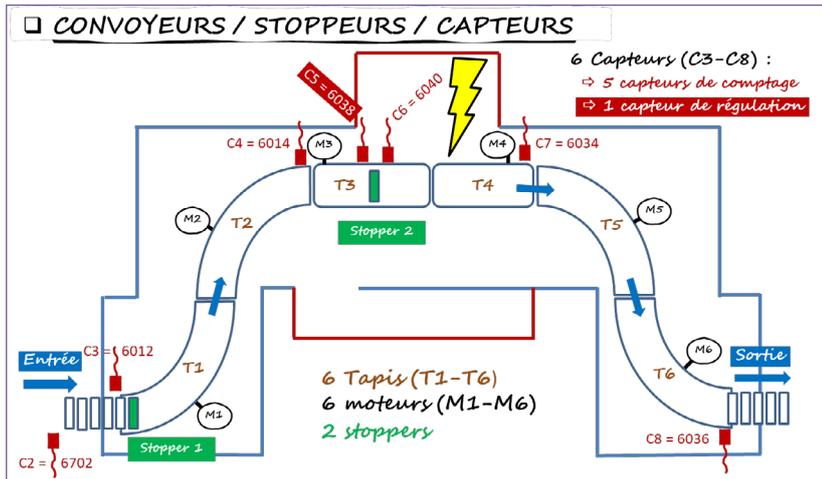
Créer « la bible » = l'ensemble des CCM digitalisés en version support papier A3

7) Identifier les « **RÉFÉRENTS ÉQUIPEMENTS** » capables de **DIFFUSER LE SAVOIR** à l'ensemble des utilisateurs de l'équipement.



8) Structurer le déploiement des formations internes pour faire monter « **EN CONNAISSANCE** » l'ensemble des acteurs de la **FIABILITÉ** de l'équipement





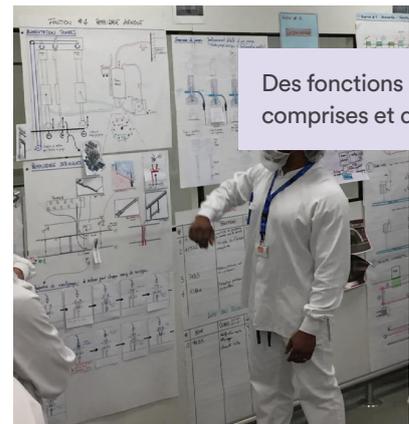
4. Et sur le terrain ?



Retranscription "en temps réel" des apprentissages



Des observations sur le terrain dans tous les lieux nécessaires pour comprendre !



Des fonctions comprises et dessinées

5. Pourquoi digitaliser ?

Transformer des dessins sur un support numérique accessible via QR Code permet de :

- Faciliter la transmission des savoirs et du support
- Faciliter les mises à jour ultérieures
- Faciliter la capitalisation sur les équipements similaires

Conclusion

Créer un support de formation à l'aide de la méthodologie "Comment ça marche" permet de capitaliser le savoir-faire ; la transmission se fait sur le terrain, entre les opérationnels.

Digitaliser les supports et les inclure dans le parcours de formation facilite la montée en connaissances des nouveaux arrivants et met à disposition des équipes des supports pratiques et ludiques. Ces supports sont réutilisables à la demande et modifiables au fur et à mesure de l'acquisition de nouvelles connaissances.

Le 4.0 au travers du QR code, présent au plus près des fonctions de l'équipement, rend accessible l'ensemble des schémas en temps réel.

STERILITY TESTING ISOLATOR

→ FLEXIBLE & MODULAR DESIGN

3 or 4 gloves chamber
One or two airlocks

→ AIRFLOW

UDAF 0,45m/s
Turbulent

→ COMPACT

→ TRACABILITY

Batch report
21 CFR Part 11
GAMP 5 validation

→ INTERGATED VHP GENERATOR

6 log reduction validated



JCE BIOTECHNOLOGY

ZA Bioparc - Rue Michel Renaud - 03270 Hauterive - France
Tél : +33 (0)4 70 59 51 40
contact@jcebiotechnology.com

Biotherapy. Deciphering the complex characteristics of nanomedicines

Maria MARIOLI & Arno VERMOTE → Ardena

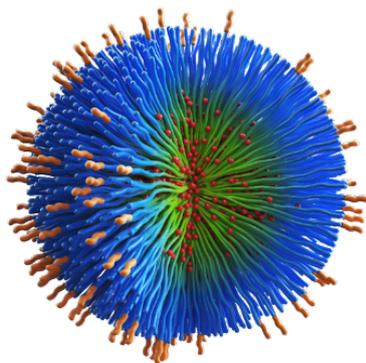


In the last decades, nanomedicine, the medical application of nanotechnology, has offered many new opportunities in the medical field. Nanomedicines are mainly injectable formulations based on nanoparticles which are used for diagnostic, therapeutic or preventive purposes. Nanoparticles consist of biocompatible inactive components (e.g., lipids, polymers, metal oxides) and may contain therapeutic payloads and/or targeting moieties depending on the application.

1. Introduction to nanomedicines

Nanomedicines can improve MRI imaging contrast or enhance the efficacy of active pharmaceutical ingredients (APIs) when they are used as drug delivery vehicles. Efficacy is improved by enhancing the solubility of small molecule drugs, by increasing the stability of sensitive therapeutical agents (e.g., proteins, nucleic acids) or by delivering APIs directly to targeted cells. Different structures and morphologies of nanomedicines can be designed including core-shell structures, liposomes and micelles (Figure 1). The composition and characteristics of the nanoparticles – such as size, morphology, and surface properties – can be tailored to meet specific needs.

Since the approval of the first liposomal drug product Doxil® (doxorubicin HCl liposome injection) in 1995, various other nanomedicines have been approved. The most notable recent examples are the COVID-19 vaccines from Pfizer-BioNTech (Corminaty®) and Moderna (Spikevax®). These vaccines are based on the mRNA-lipid nanoparticle (mRNA-LNP) technology which allowed for the rapid development and large-scale production of highly effective and safe vaccines during the COVID-19 pandemic.



↑ Figure 1: Illustration of a polymeric micelle consisting of a diblock copolymer (green-blue) with an encapsulated small molecule API (red).

2. Critical quality attributes

Nanomedicines have various chemical, physical and biological attributes due to their multi-component compositions and complex structures¹. In addition to the composition of nanoparticle components and their impurities, properties such as particle size, morphology, drug release kinetics, surface properties, and interaction with biological systems may affect efficacy or safety. Developing and validating analytical methods for all

possible nanoparticle properties during early-stage development is unrealistic because it significantly increases the cost and time-to-market.

A cost- and time-effective strategy is to identify the critical quality attributes (CQAs) early in development. CQAs are the properties that directly impact the nanomedicine's safety and efficacy. Phase-appropriate analytical methods can then be developed and validated. As the product progresses through clinical phases, more detailed and accurate characterization is required. This can be achieved by including additional testing and more sophisticated analytical techniques.

3. Challenges in analytical method development

3.1 Chemical and structural complexity

The complexity of nanomedicines poses a challenge in analytical method development. To quantify and determine purity of nanoparticle components (e.g., APIs, lipids, target moieties, etc.), they must be extracted from the complex matrix and analyzed by chromatographic or spectrometric techniques. Developing such assays is challenging due to the required sample preparation, particularly when the components are covalently bound to each other. Quantification of the unencapsulated API is also required and is usually achieved by laborious sample preparation procedures such as solid-phase extraction or centrifugal ultrafiltration.

Particle size is a CQA in most cases as it influences pharmacokinetics and efficacy. In addition, not all nanoparticles within a formulation are the same size. A certain degree of size polydispersity, originating from the manufacturing process, must also be quantified and controlled. Changes in average particle size or polydispersity over time may indicate degradation, dissociation, or aggregation of nanoparticles. Therefore, precise and accurate methods to determine particle size distribution are essential for ensuring stability and batch-to-batch consistency. Typically, particle size is measured by dynamic light scattering (DLS) which has certain limitations (low resolution, biased towards larger sizes).

Other characteristics such as shape and morphology may also be critical. These attributes are typically measured by microscopic techniques such as transmission electron microscopy (TEM), which require proper method development to ensure the structure remains unaltered during sample preparation.

Furthermore, nanomedicines are often designed to interact with their environment in specific ways, requiring the development of functional assays. Examples include determining the magnetic properties of iron oxide nanoparticles, the release rate of an encapsulated drug, or the interactions with plasma proteins or immune cells

3.2 Limited understanding in early phases

Early development is typically focused on commonly encountered CQAs and their testing with standard analytical techniques. However, the exact critical properties are often poorly understood during these early stages, making method development difficult. Over time, as more information becomes available from process development, stability studies, and characterization with sophisticated techniques, understanding improves. This evolving understanding may reveal that early-stage methods are not suitable to accurately determine CQAs such as size distribution or specific degradation products. Consequently, new methods and re-validations are often required, leading to unforeseen expenses and potential delays. In addition, the complex manufacturing processes of nanomedicines can lead to small but critical batch-to-batch variations. These variations may go undetected with early-stage methods which typically focus mainly on identifying gross defects rather than subtle differences.

3.3 Evolving regulatory standards

Nanomedicines, due to their complexity and novel properties, undergo strict regulatory review. Agencies expect that CQAs for release and stability testing are well-defined and that analytical methods are properly developed and validated at every stage. However, there are currently limited global standards to guide manufacturers through this process². Each nanomedicine is unique, with variations in chemical composition and behavior, requiring specifications and analytical methods to be adapted for each formulation. Detailed standard protocols can only be created for subcategories (e.g., mRNA-LNPs) or individual formulations.

Currently, no comprehensive guidance documents exist for validating techniques such as DLS or size-exclusion chromatography. Similarly, no analytical reference materials tailored to nanomedicines are available for testing accuracy. For example, NIST-certified polystyrene standards, typically used as size standards for DLS, differ from nanomedicines

in chemical composition and properties. This lack of standardized methods, validation procedures, and product-specific certified reference materials poses significant hurdles for quality control and characterization.

Several international and regional regulatory organizations are working on the standardization of nanomedicine practices. Technical committees on nanotechnology have been established by ISO and ASTM, and a dedicated research laboratory by the European Commission (part of Joint Research Centre). Additionally, EMA and FDA have issued general guidance documents on the manufacturing and control of drug products containing nanomaterials and liposomes. The United States Pharmacopeia and the European Pharmacopoeia have also established dedicated working groups to develop chapters and monographs related to nanomedicine. While these initiatives aim to facilitate drug development in the long term, evolving regulatory standards in the short term create additional challenges. Methods already developed may require updates and re-validation to maintain regulatory compliance as new standards emerge.

4. Overcoming challenges and the critical role of advanced analytical techniques

To overcome the aforementioned challenges, investment in state-of-the-art infrastructure and training of personnel is crucial. Therefore, drug development of nanomedicines typically takes place in dedicated departments or Contract Development and Manufacturing Organizations (CDMOs) specialized in this field. These groups have the expertise, infrastructure, and regulatory knowledge to deal with the complexity and versatility of these novel modalities. They also adopt a flexible phase-appropriate analytical strategy, enabling them to adapt methods to specific requirements, unexpected results, or evolving regulatory standards at any stage. Engagement with nanomedicine-related initiatives from regulatory agencies or standardization bodies (FDA, EMA, pharmacopoeias, ISO, etc.) is necessary to meet regulatory expectations.

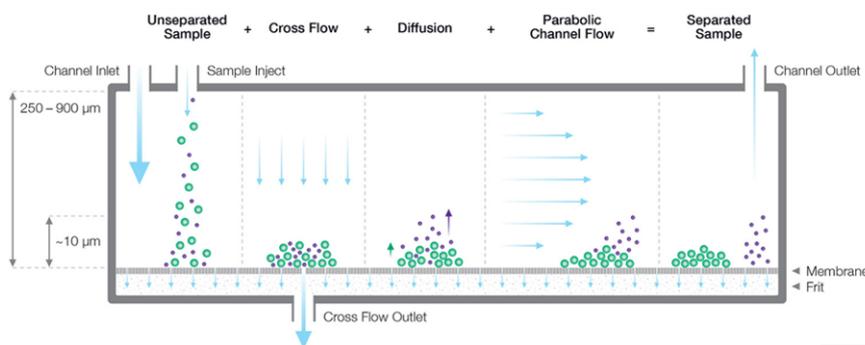
Another key strategy to overcome analytical challenges is to adopt sophisticated analytical techniques, not only in later stages where detailed characterization is required, but also early in development. These techniques better capture the complexity of these products, providing more accurate results and comprehen-

sive characterization. One such technique is Asymmetric Flow Field-Flow Fractionation (AF4) coupled with multiple online detectors, which we elaborate on further in this article.

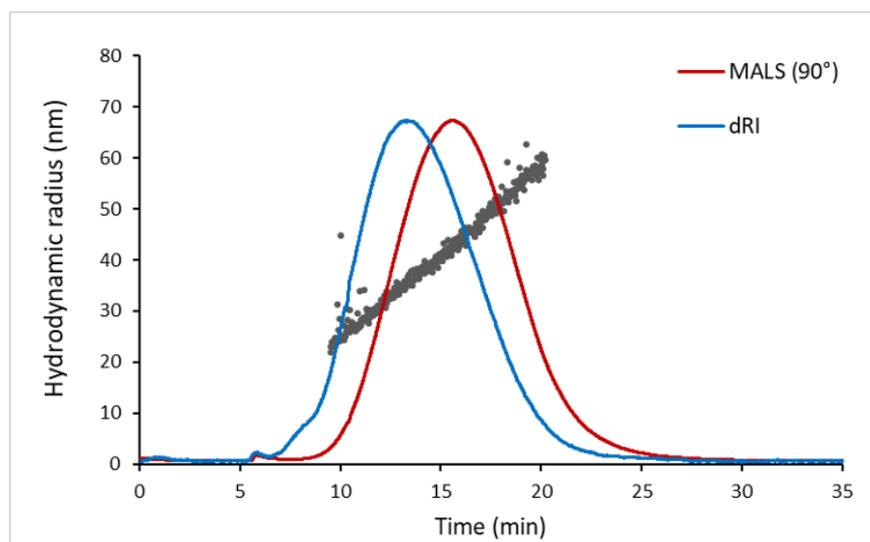
The particle size distribution of nanomedicines is typically measured by (single angle) DLS but this method has several limitations. First, it has low resolution as it cannot discriminate between sizes that differ by a factor of two. For example, a formulation containing a significant fraction of dimers and trimers may appear as having a unimodal size distribution in DLS, leading to incorrect conclusions. Second, DLS is biased towards larger sizes, which scatter light more intensely. When analyzing samples with high polydispersity, large particles may 'overshadow' the signal of smaller particles, rendering them effectively invisible. Third, DLS does not provide information on other critical properties such as morphology, shape, or chemical composition. While Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) offers higher resolution, it has a narrower size range and lower accuracy as it measures

only a small fraction of the sample. TEM is a valuable tool to visualize nanoparticle morphology and shape, but size measurements are less accurate due to potential alterations during sample preparation and the limited number of particles analyzed.

AF4 is an analytical technique that separates nanoparticles based on size within a channel through two key forces: a laminar flow with a parabolic profile applied along the channel and a cross-flow applied through an ultrafiltration membrane (Figure 2). The nanoparticles are retained by the membrane while they diffuse, entering different flow streams of the parabolic flow profile and, consequently, separating based on their hydrodynamic size. In contrast to size-exclusion chromatography, AF4 does not have a packing material which results in higher sample recovery and lower shear forces, and therefore more accurate results. AF4 has a broad size range (5 – 500 nm) and has been used extensively to characterize macromolecules, nanoparticles and other complex biological systems (e.g., blood plasma, viruses).



↑ Figure 2: Schematic illustration of the separation mechanism in AF4 [Courtesy from Wyatt <https://www.wyatt.com/library/theory/flow-field-flow-fractionation-theory.html>]



↑ Figure 3: Analysis of lipid nanoparticles by AF4-MALS-DLS. The overlaid signals of dRI (blue) and MALS (red) detectors reveal a unimodal size distribution with a hydrodynamic radius (derived by DLS and shown with black dots) in the range from 20 to 60 nm.

When AF4 is coupled with DLS (AF4-DLS) and a concentration detector, such as UV or differential refractive index (dRI), accurate particle size distribution based on the hydrodynamic size (Rh) can be obtained (Figure 3). This configuration overcomes the limitations of batch-mode DLS as the particles are first separated with high resolution and then detected by DLS. In addition, AF4 coupled to multi-angle light scattering (AF4-MALS) and concentration detectors provides information on the molar mass distribution and size distribution based on the radius of gyration (Rg) (Figure 3). Combining both light scattering detectors (AF4-MALS-DLS), offers indirect insights into morphology and shape via the shape factor (Rg/Rh)³. For compact spheres this ratio equals 0.78, for empty liposomes it equals 1, and for elongated particles it is >1. The chemical composition may also be derived from UV and dRI detectors. Thus, AF4-MALS-DLS can be used not only to determine particle size distribution and nanoparticle stability over time (degradation or aggregation), but also morphology, free components, and drug loading. Fractions of different sizes can also be collected and measured with other techniques to investigate size-dependent variations in chemical composition, surface charge, or other

properties⁴. Furthermore, nanomedicines are often designed to behave in specific ways in biological systems such as degrading at a specific rate to release the API or avoiding unwanted interactions like protein corona formation on the surface. These interactions are hard to predict using standard in vitro assays but can be evaluated using AF4-MALS-DLS⁵.

Conclusion

Phase-appropriate analytical development of nanomedicines is challenging due to their chemical and structural complexity, the limited understanding of their CQAs in early stages and the evolving regulatory requirements. These challenges can be addressed by investing in technological innovation early in development, particularly in analytical techniques capable of simultaneously measuring multiple CQAs. Such techniques enable more in-depth characterization and robust batch-to-batch comparisons. One example is AF4-MALS-DLS which can measure particle size, molar mass, stability, morphology, and drug loading. It can also evaluate the fate of nanomedicines in relevant biologic fluids, such as blood plasma, providing valuable insights into pharmacokinetics.

References

1. Fan et al., Analytical characterization of liposomes and other lipid nanoparticles for drug delivery, *J Pharm Biomed Anal*, 192 (2021), 113642
2. Giordani et al., Liposomes characterization for market approval as pharmaceutical products: Analytical methods, guidelines and standardized protocols, *J Pharm Biomed Anal*, 236 (2023), 115751
3. Parot et al., Quality assessment of LNP-RNA therapeutics with orthogonal analytical techniques, *J Control Release*, 367 (2024), pp. 385-401
4. Ansar and Mudalige, Characterization of doxorubicin liposomal formulations for size-based distribution of drug and excipients using asymmetric-flow field-flow fractionation (AF4) and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS), *Int. J. Pharm*, 574 (2020), 118906
5. Caputo et al., Asymmetric-flow field-flow fractionation for measuring particle size, drug loading and (in)stability of nanopharmaceuticals, *J Chromatogr A*, 1635 (2021), 461767

skan

ebeam

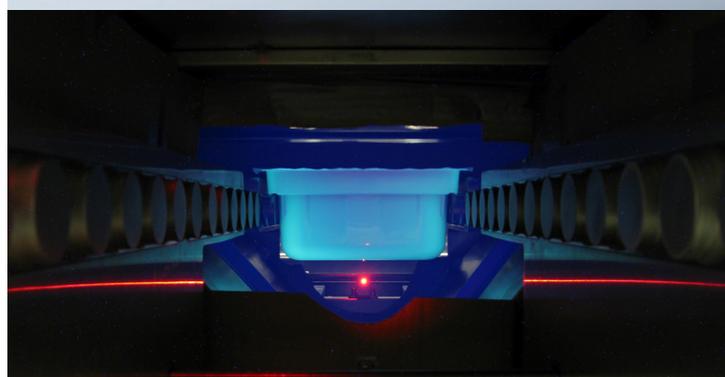
Annex 1 and GMP compliant transfer technology for pre-sterilized RTU components

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



Environnement. L'industrie pharmaceutique doit réduire sa trace carbone, cela commence par l'énergie absorbée par le traitement d'air. **Partie 2**

Jean-Pierre BOVEE & Bernard RIOUX → NRJCUT



Dans la première partie de cet article paru dans le numéro de La Vague N°84, nous avons démontré les très substantielles économies d'énergie réalisables à très peu de frais sur le traitement d'air. Pour obtenir ces gains, il est essentiel d'adopter une approche structurée et méthodique, déployée sur plusieurs axes : technique, organisationnel et réglementaire.

Cet article Partie 2, propose cette fois-ci d'explorer brièvement ces sujets afin d'identifier des stratégies efficaces visant à définir et mettre en œuvre une démarche réussie.

1. La mise en application

1.1 La démarche technique

La démarche technique a pour objectif ultime d'identifier les opportunités permettant de réduire la consommation d'énergie des systèmes de traitement d'air. La démarche doit être rigoureuse, compte tenu des exigences en matière de contrôle de la qualité de l'air, de la conformité aux normes (notamment les BPF) et des ratios gains / coûts d'investissement.

Pour mener à l'identification de ces opportunités, il est important de procéder dans un ordre précis de manière à ne pas effectuer des investissements sur des installations qui ne seraient pas positionnées à leur point optimal de fonctionnement du point de vue des consignes qu'elles ont à tenir.

Voici quelques étapes à considérer.

Établir le mapping du site en matière de traitement d'air en zones pharmaceutiques

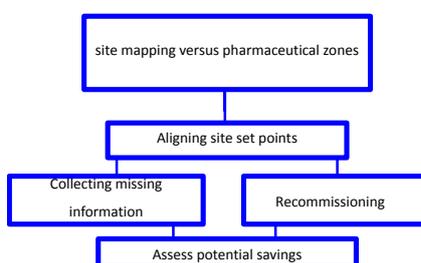
En premier lieu, on doit élaborer un document, par ailleurs très utile lors de toute inspection des autorités de régulation : la cartographie du site. Elle doit s'appliquer sur l'ensemble des systèmes de traitement d'air qui alimentent les zones de production pharmaceutiques (généralement ceux qui consomment le plus d'énergie sur un site) et doit comporter pour chaque zone :

- la classe pharmaceutique et l'activité process déployée dans le local,
- les taux de renouvellement d'air,
- les taux d'air neuf,
- les différences de pressions entre zones de classes pharmaceutique différentes (ΔP),
- les caractéristiques de filtration,
- les consignes de température et leurs tolérances,
- les consignes d'humidité relative et leurs tolérances,
- les rationnels qualité qui justifient les consignes des paramètres ci-dessus (requis réglementaires, besoins process, sécurité opérateurs, etc.).

Cette cartographie permet de vérifier la cohérence des consignes inter et intra-sites. Il n'est pas rare que ces consignes soient disparates, héritages des transferts de propriété des sites industriels ou des changements de destination.

Une bonne pratique est de pratiquer le benchmarking avec d'autres sites qui ont déjà mené des démarches similaires, et mieux encore de les visiter pour en saisir les gains potentiels, les avantages et les risques inhérents au projet à réaliser.

Cette approche permet non seulement d'identifier des solutions éprouvées, mais aussi de mieux comprendre les leviers d'optimisation spécifiques aux systèmes de ventilation de zones pharmaceutiques.



↑ Figure 1 : Technical Approach

Aligner les consignes du site

Il est alors indispensable de procéder à un alignement de ces consignes, bien entendu en choisissant les moins énergivores.

Ces changements doivent faire l'objet de contrôles de changement dûment procédurés, avec, bien entendu le support de l'Assurance Qualité au niveau adéquat (nous verrons plus bas les bénéfices de l'implication de l'Assurance-Qualité pour ce type de projet).

Collecter les informations manquantes

Aux informations du **mapping du site** s'ajoutent d'autres données d'ordre technique, à savoir, toujours pour chaque zone :

- les charges thermiques estimées,
- les données sur les circuits de froid tels que températures de départ et retour de boucle, les coefficients de performance des groupes froids (COP), etc.,
- les caractéristiques des groupes moto-ventilateurs (type de moteur, de transmission, de ventilateur),
- le rythme de travail et l'existence de mode réduit,
- les ΔP de part et d'autre des ventilateurs de soufflage et de reprise (lorsque présent).

Recommissioning

Il est essentiel d'estimer les performances courantes (*as is*) en lien avec les besoins process. Le recommissioning des systèmes, défini comme le processus d'inspection systématique et de réglage afin de s'assurer qu'il fonctionne de manière efficace et conforme, est l'une de ces options^{1,2,3}.

Entre autres choses, le recommissioning implique d'inspecter les systèmes, de recalibrer les capteurs et les commandes, de tester les fonctions des systèmes et d'effectuer les réparations ou les mises à niveau nécessaires. Il faut aussi inspecter les locaux et s'assurer que les zones de

soufflage et de reprise sont disposées de manière à balayer correctement les zones, en particulier à éviter les "court-circuits aérauliques" où l'air prend un chemin plus court ou direct sans passer correctement par les zones qu'il est censé traverser.

Une cartographie et un recommissioning bien menés fournissent l'information nécessaire pour l'identification prioritaire de nouvelles mesures de réduction de la consommation d'énergie et des coûts d'exploitation. Et ainsi de conclure sur l'efficacité des actions et investissements envisagés.

Évaluer les gains potentiels

Cette évaluation doit faire appel à un outil d'évaluation capable de prendre en compte l'aspect fortement interactif du système de la CTA.

Il permet alors de scinder cette évaluation en deux sections, comme présenté ci-après.

a. Évaluation des gains de type quick wins. Il s'agit ici de prioriser les actions qui exigent des investissements faibles, voire nuls. Parmi les plus courants et par ordre de gains décroissants potentiels on note:

- réduire le TRH pour garantir le bon niveau particulaire et pas plus,
- réduire le Taux de renouvellement d'air à 10% du volume total soufflé (capable d'assurer des $\Delta P > 10$ Pa),
- revisiter le niveau de filtration adéquat,
- appliquer un mode réduit (hors heures ouvrées),
- élargir les bandes mortes des régulations autour des consignes de température et d'humidité relative pour éviter les désastreux effets de pompage.

b. Évaluation des gains exigeant des investissements. Ce sont principalement les actions relatives à:

- l'installations de volets de soufflage et de reprise automatisés, indispensables pour profiter du free-cooling en maintenant les ΔP ,
- la montée en classe énergétique des moteurs des ventilateurs de soufflage et de reprise,
- l'équilibrage des réseaux de fluides (remplacement des vannes 3 voies par des vannes 2 voies auto-équilibrées et redesign des réseaux).

Ces listes ne sont évidemment pas exhaustives et plusieurs autres possibilités peuvent être envisagées selon les spécifications techniques inhérentes aux systèmes concernés. Babier et Henriette⁴ fournissent

d'autres propositions qui méritent d'être considérées et qui sont applicables sur la grande majorité des systèmes.

1.2 La démarche organisationnelle

Définir les acteurs du projet

Ce type de projet axé sur la réduction de la consommation énergétique mobilise inévitablement plusieurs acteurs, à commencer par le chef de projet. Ce dernier, reconnu et investi par la direction du site, sera chargé de coordonner l'ensemble des efforts du comité de pilotage.

Selon la complexité et les enjeux liés au projet (pour ne nommer que ceux-là), d'autres acteurs viendront se greffer à ce comité. Parmi ceux-ci, certains auront des intérêts plus affirmés que d'autres, soit parce que le projet s'inscrit directement dans le cadre de leurs fonctions soit parce qu'ils en assurent ultimement l'ownership en routine. Ce sont ces acteurs auxquels le chef de projet devra être particulièrement attentif au cours de son travail de gestion et qu'il faut embarquer en priorité (par exemple, ces acteurs devraient impérativement faire partie de la délégation lors des visites d'autres sites dans la phase amont du projet).

Lors de projets pouvant avoir un impact sur la qualité des produits, un représentant de l'Assurance-Qualité devra intégrer le comité de pilotage. Une Assurance Qualité d'expérience jouera un rôle central en devenant un élément essentiel à forte valeur ajoutée, soutenant la démarche et garantissant la conformité du site après implantation. S'il est possible en plus d'obtenir le soutien, voire le sponsoring du Pharmacien Responsable : le projet aura alors la dimension d'une opération au niveau du groupe et non plus seulement du site et la situation sera alors idéale.

Outre le chef-projet et l'Assurance-Qualité (selon les impacts qualité), les acteurs naturels pour la réalisation de ce type de projet sont généralement :

- le responsable technique du site,
- celui des utilités (dont le traitement d'air),
- le responsable HSE,
- le responsable de production.

Définir le cadre du projet et ses contraintes

→ [Élaborer le projet](#)

Une fois l'ensemble des informations aux sections précédentes regroupées, il faut

ensuite construire un véritable projet avec notamment :

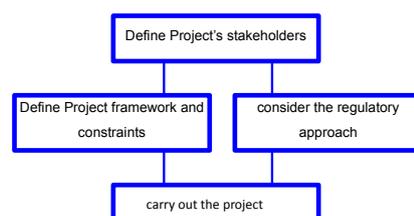
- une portée de projet (scope) claire, bien définie et comprise de tous, en regroupant les opportunités ciblées comme porteuses lors des évaluations techniques,
- une stratégie d'exécution avec calendrier réaliste, tenant compte de l'ensemble des contraintes spécifiques au site (notamment au niveau de la production et des exigences réglementaires),
- les contrôles à effectuer post-implantation afin de confirmer l'efficacité des mesures mise en place, incluant, sans s'y limiter :
 - la méthodologie liée au recueil, à la consignation et à l'analyse des données,
 - les KPIs, à définir soigneusement de façon à suivre facilement et sans complexité ni ambiguïté les gains attendus.
- un budget,
- une matrice de rôles et responsabilités,
- des outils de communication.

→ [Éviter une "sur-instrumentation"](#)

Une des erreurs courantes dans les projets de réduction de consommation énergétique est d'introduire des nouveaux contrôles, sondes, capteurs, équipements etc. au-delà de ce qui peut être vraiment utile pour vérifier la réelle valeur ajoutée du projet sur une première zone test.

Intégrés en excès, sans analyse fine, leurs coûts, de l'installation à la mise en service, risquent de neutraliser les économies d'énergie réalisées. Il convient d'assurer un équilibre à ce niveau.

Rappelons que la finesse des outils de simulation permet aujourd'hui de garantir la réalité des économies réalisées après application des mesures, ce qui n'exclut pas bien sûr la réalisation d'une preuve de test.



↑ *Figure 2 : project organisation*

1.3 La démarche réglementaire

L'industrie pharmaceutique est soumise aux BPF. La réalisation d'un projet visant à réduire la consommation énergétique d'un site de production pharmaceutique nécessite une approche méticuleuse, car tout changement dans les procédés ou les infrastructures peut avoir des répercussions sur la qualité des produits et le niveau de risque d'occurrence de produits non conformes. C'est dans ce cadre que le rôle de l'Assurance-Qualité devient crucial.

L'une des premières étapes dans la réalisation d'un tel projet est de procéder à une analyse rigoureuse des risques. L'Assurance-Qualité jouera un rôle clé en soutenant l'équipe projet dans cette évaluation. Grâce à son expertise, elle contribuera à identifier les risques liés au changement, évaluer si ces risques peuvent être tolérés par l'organisation. Le cas échéant, l'Assurance-Qualité participera à la définition des mesures d'atténuation appropriées pour ramener les risques à des niveaux acceptables.

Il peut être souhaitable de procéder par étapes dans l'ajustement des paramètres de fonctionnement. Par exemple, si une crainte existe sur l'aspect contamination lorsque l'on prend pour cible un TRH de 20 vol/h en classe C en partant de 30, on peut commencer par positionner une première étape à 25 vol/h et ainsi s'assurer de la bonne maîtrise des paramètres qualité.

À titre d'exemple, si une preuve de concept est souhaitable en instrumentant une première CTA pour s'assurer de l'effectivité des mesures de réduction de consommation, il ne serait pas raisonnable de l'étendre aux autres CTA. On pourra se fier à un suivi sur des compteurs regroupant les consommations des secteurs pour suivre la progression des diminutions au fil des modifications.

Une fois les solutions choisies et les risques atténués, l'Assurance-Qualité intervient dans la phase de validation. Cela inclut la définition de plans de tests et de protocoles de validation spécifiques pour confirmer que les changements apportés n'ont pas d'incidence négative sur la qualité du produit ou sur la conformité réglementaire.

2. Conclusion

La réduction de la consommation énergétique d'un site de production pharmaceutique est un défi complexe, nécessaire mais réalisable avec une approche structurée et intégrée sur plusieurs axes.

Une bonne analyse technique, à la fois de type *as-is* et de type comparative, constitue la pierre angulaire de tout projet d'économie d'énergie lié aux systèmes de ventilation dans une usine de produits pharmaceutiques. Il est recommandé de s'appuyer sur des partages d'expériences issus de projets similaires afin d'en tirer des leçons apprises. Ces retours d'expérience aident à cibler les éléments clés porteurs de succès, en évitant les écueils déjà rencontrés. L'ensemble de ces informations représente une base solide pour étayer la prise de décisions.

L'Assurance-Qualité, en tant que garante des BPF et de la conformité réglementaire, joue un rôle central dans la réussite de projets d'économie pouvant avoir un impact sur la qualité des produits. Son implication dès les premières étapes du projet, permet de s'assurer que les initiatives environnementales sont mises en œuvre de manière responsable, sans compromettre la qualité la conformité du site et si possible en l'améliorant.

Références

1. Bovée J.-P., Rioux, B., « Placer la CVC sur la voie de la performance énergétique », Salles Propres n° 146, Octobre 2024.
2. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), « ISPE Good Practice Guide: Heating, Ventilation, and Air Conditioning », Première édition, Janvier 2010.
3.] International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), « ISPE Baseline® Guide: Volume 5 – Commissioning and Qualification », Deuxième édition, Juin 2019.
4. Barbier V., Henriette, R. « Comment aborder la démarche de l'efficacité énergétique en avant-projet ? », Salles Propres n° 143, Mars 2024.

Phileas® AIRLOCK : Le meilleur de la technologie DSVA de Devea, intégrée



- **Encombrement minimal**
Module de diffusion affleurant, pas de perte de place à l'intérieur du sas
- **Sécurité maximale**
Sonde H₂O₂ intégrée, sécurité avant démarrage, contrôle des portes
- **Process intégré**
Automate industriel, communication modbus avec la GTC (CTA, portes) : lancement de la DSVA en un seul clic
- **Idéal pour sas neuf ou revamping**





IT'S OFFICIAL!

*The Microbiology Expert Committee has approved endotoxin testing using non-animal derived reagents. Chapter <86> of the USP now includes recombinant cascade (rCR) methods like **PyroSmart NextGen**®.*



First-Gen. Second-Gen. **NEXT-GEN.**

Wherever you are on your BET journey, we've got you covered.

BETransformed. ACC transformed endotoxin testing in 1974 with the introduction of its Pyrotell® lysate gel-clot reagent and then again with its chromogenic and turbidimetric tests, Pyrochrome® and Pyrotell®-T.

Now, we are transforming the industry again with **PyroSmart NextGen**®, a groundbreaking recombinant BET solution with all of the

quality and consistency you have come to expect from our traditional LAL reagents.

As you navigate your own transformation journey — from qualitative to quantitative to recombinant — count on ACC for the highest-quality products and support.

Learn more at acciusa.com/BETransformed.

PyroSmart®
NEXT GEN | Recombinant Cascade
Reagent (rCR)

