

la vague.

c3p.org

le magazine

de la pharma et des biotechs juillet - août - septembre 2025

n°86

La restriction
des PFAS dans
l'industrie : enjeux
réglementaires et
impacts sur l'industrie
pharmaceutique

La technologie
Blow-Fill-Seal
dans l'industrie
pharmaceutique :
performance,
applications et
durabilité

Choosing the right
vial: packaging sterile
drug products with
foresight

L'analyse de la
normalité en
Continued Process
Verification : finalité ou
point de départ ?

Blood plasma
processing. When
every drop counts.



BFS & Single Use.

3 Édito

4 Billet d'humeur → Expert : Imposteur, Usurpateur, Escroc, Paria, Sauveur, Homo sapiens ?

5 Contributeurs → Ils ont participé à ce numéro.

6 Evènement A3P → International Congress of Biarritz

8 PFAS → La restriction des PFAS dans l'industrie : enjeux réglementaires et impacts sur l'industrie pharmaceutique.

13 BFS → La technologie Blow-Fill-Seal dans l'industrie pharmaceutique : performance, applications et durabilité.

20 BFS & SUS → Key Allies in Preventing Contaminants and Impurities in Bioproduction.

24 BFS → Choosing the right vial: packaging sterile drug products with foresight.

28 Combination products → Combination Products in the United States and European Union: Differences and proposed strategy to prepare common CTD Quality Module 3.

31 Barrier technology → Blood plasma processing. When every drop counts.

34 CPV → L'analyse de la normalité en Continued Process Verification : finalité ou point de départ ?

41 Externalisation → Qualification of impurities.

45 Environnement → Pharma 2052.

48 Réglementaire → L'outil Ring.

49 Evènements A3P → Blow Fill Seal & Single Use Systems

la vague.

juillet - août - septembre
2025

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

Directrice de la Publication
Anne RIGOULOT

Rédacteur en chef
Frédéric BAR

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

DA & conception
Martial JULLIEN

Coordination
Sophie TORGUE
storgue@a3pservices.com

Impression
VL développement
42000 Saint-Just-Saint-Rambert

Editeur
A3P Association
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon

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

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

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



Découvrez votre nouvel espace adhérent !

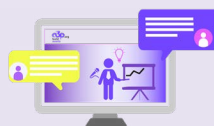


Mieux qu'un moteur de recherche : le moteur de réponses du Propre & Stérile, généré par l'IA



+ 5000

adhérents à notre réseau



+ 30 ans

de contenus Scientifiques et Techniques

la vague.



+ 150

articles d'experts du Propre & Stérile



+ 20

Guides opérationnels (GST)

Ring
regulatory
intelligence guard

Édito.

Christophe BENOIT → Membre du CA A3P

Bonjour chers lecteurs.

Aujourd'hui avec cette nouvelle édition de notre cher Journal "La Vague", vous êtes invités à pénétrer dans le monde de la technologie BFS, sans détour et de façon objective. Les sujets qui vous sont exposés dans les pages suivantes, vous apporteront une autre vision, nous l'espérons, de l'utilisation d'un emballage souple issu de la transformation du plastique. Alors laissez-vous influencer, guidé, emmené par la main !

La technologie Blow-Fill-Seal (BFS) change la donne dans le monde de la fabrication pharmaceutique. Développée dans les années 1960, elle est devenue la méthode de référence pour le conditionnement des médicaments liquides, des produits biologiques et des formulations complexes, en emballages souples. La technologie BFS permet de garder le tout à un haut niveau de stérilité et efficace grâce à l'utilisation d'un système fermé qui diminue les risques de contamination. Dans un espace réduit et sans intervention humaine, les risques de contamination sont alors quasi inexistantes. Cette approche en système fermé garantissant la stérilité du produit offre aux patients également un plus avec des solutions sans conservateurs.

Oui, mais on utilise du plastique, dirons les détracteurs ! Mais le plastique, c'est fantastique !

Pourquoi le BFS est génial : outre une stérilité optimale, il permet de réaliser des économies et de réduire les déchets en rationalisant le processus de production. Il est particulièrement intéressant pour les produits critiques tels que les vaccins et les médicaments sensibles, répondant aux normes de stérilité les plus strictes mais pas seulement. Plusieurs réalisations se trouvent actuellement disponibles à vous les industriels, ils sont vos partenaires dès aujourd'hui.

Le BFS sait se faire discret quand nous parlons de solutions liquides sensibles à la chaleur. Process chaud mais pas trop !

L'avenir du BFS, selon vous chers lecteurs ? La demande d'emballages de médicaments stériles, rentables et de haute qualité augmentant, le BFS est appelé à jouer un rôle important dans le traitement des thérapies complexes et personnalisées. Sa flexibilité lui permet de s'adapter facilement aux formulations avancées, ce qui en fait un acteur clé de la production pharmaceutique moderne.

Alors chers lecteurs, quand passez-vous au BFS ? Y avez-vous déjà pensé ?

Un guide sur le BFS est disponible... N'attendez plus... Bienvenue à bord ! On vous emmène... On ? Oui, il faut donner un peu de reconnaissance à une équipe motivée (GIC BFS) qui a travaillé et qui continue à travailler sur la rédaction du guide BFS, car ce dernier doit vivre, évoluer et coller aux demandes du terrain. C'est du temps, de l'investissement.

Merci à eux toutes et tous !

"La technologie Blow-Fill-Seal (BFS) change la donne dans le monde de la fabrication pharmaceutique."

→
**Retrouvez tous les Guides
Scientifiques & Techniques
sur votre espace adhérent**



Billet d'humeur. Expert : Imposteur, Usurpateur, Escroc, Paria, Sauveur, Homo sapiens ?

Arnaud CARLOTTI → Membre du CA A3P

Ce billet d'humeur, sans humour, est écrit à titre personnel et n'engage que moi.

J'ai toujours eu des réticences quant à l'utilisation du qualificatif "Expert", au cours de ma carrière, que ce soit dans le domaine scientifique ou dans le domaine industriel. Aujourd'hui encore, à la lumière de l'actualité, je me demande pourquoi ?

A y réfléchir, je pense que cela est dû au sentiment que ce terme est parfois (souvent ?) galvaudé (nous avons tous des exemples qui nous viennent à l'esprit [sans en faire...]), que des figures reconnues se targuant de ce qualificatif, se sont avérées décevantes, voire sont devenues des "Parias" en chutant du Pinacle auquel nous les avions portées, que plusieurs pseudo scandales ont entaché la légitimité de différents comités, au-delà des comités Théodule. Néanmoins, nous avons tous eu la chance de rencontrer des sommités dans nos pratiques, dont les connaissances, l'expérience et l'excellence permettent de prévoir et de solutionner, mieux et plus vite des problèmes, d'améliorer des pratiques, d'innover.

Pour nourrir cette réflexion revoyons ensemble quelques définitions du terme Expert. A la fois un adjectif qualificatif et un nom d'après les définitions cela signifierait par exemple:

Pour l'adjectif :

1. *Qui a acquis une excellente connaissance par une longue pratique, ou une grande habileté (des mains expertes à reconnaître une étoffe).*
2. *Qui témoigne d'une grande connaissance (des chercheurs experts en chimie).*

Pour le nom :

1. *Personne choisie pour ses connaissances précises sur un sujet pour juger de quelque chose.*
2. *Personne qui fait profession de reconnaître des objets, des œuvres, et de témoigner de leur valeur et de leur authenticité (un expert en livres anciens).*

Inévitablement, dans Wikipedia nous trouvons cette définition de l'expert : "L'expert est une personne qui, en plus de posséder une connaissance théorique d'un domaine délimité de savoir, a acquis une connaissance pratique, avancée et reconnue par ses pairs du domaine. Par son expérience, l'expert est censé avoir acquis des habiletés particulières lui permettant de réaliser notamment des avis d'expertise."

Imposteur, usurpateur

D'après cette définition, nous avons de quoi mieux évaluer le statut d'expert, avec une dimension de connaissance théorique, qui normalement aurait été acquise au cours d'étude spécialisées dans un domaine délimité (de ce seul fait un expert en langue serait difficilement un expert en microbiologie ?). La dimension de la connaissance pratique, avancée et reconnue par ses pairs (les autres experts du domaine ?) apporte la notion d'expérience pratique réelle et la notion de reconnaissance par d'autres personnes qualifiées. Par exemple pour les publications scientifiques qui sont revues par un comité de lecture par au moins deux spécialistes du domaine.

Dans ces conditions, personne ne devrait s'auto proclamer expert. Ce qualificatif, ce titre, ce statut ne devrait être délivré que par des tiers (impartiaux). Dans ces conditions le nom, le qualificatif, seraient utilisés à bon escient et seraient ainsi écartés, de facto, les imposteurs et les usurpateurs.

Escroc, paria

Je ne reviendrai pas sur les querelles d'experts dans la période covid et post-covid, qui ont fait passer de génie à paria nombre d'"experts".

Les pseudo scandales auxquels je faisais référence en introduction concernant d'une part "l'histoire d'un MEC" et d'autre part la dissolution du "CGV" (conditions générales de ventes ?) aux USA. Je les ai choisis sur un autre continent pour ne pas être polémique. En septembre 2022, le MEC : "Microbiology Expert Committee" de l'USP avait été dissout, tous les membres ont été congédiés, en raison de conflits d'intérêts prouvés de certains membres de ce comité d'experts, dont les décisions s'étaient avérées motivées plus par les intérêts financiers des membres et de leurs "sponsors", que par les intérêts de la science, de l'écologie, des industriels de la pharma et des patients. Les experts étaient bien reconnus par des pairs mais certains s'étaient acoquinés pour une raison bien éloignée de la science et s'opposant au progrès. Le nouveau MEC mis en place en janvier 2023 en remplacement par l'USP, avec de nouveaux experts, a conduit à l'adoption de nouveaux chapitres essentiels marquant des avancées scientifiques majeures pour nos contrôles qualité. La décision a été salubre et tous s'accordent à dire que les experts nouvellement nommés ont fait du bon travail.

En juin 2025, le ministre de la santé américain,

Robert Kennedy Jr, congédie la totalité des 17 experts d'un important groupe consultatif sur les vaccins (Consultative Group on Vaccine = CGV traduction personnelle), les accusant de conflits d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique. Nous ne pouvons pas évaluer la légitimité de cette décision trop récente, mais la dimension politique ne peut être occultée. Il est fort possible qu'elle n'ait aucun fondement scientifique et ne serve que des intérêts partisans rétrogrades dont les effets pourraient être pernicieux.

Sauveur, homo sapiens

Même si de nombreuses fois chacun s'est posé la question de l'utilité réelle en situation de certains experts ou pseudo experts (?), nous avons tous des exemples de l'apport et de la pertinence d'experts qui ont permis de sortir de cas de "root cause analysis" avec efficacité. Le spécialiste qui élucide en 5 minutes la cause d'une contamination et dont l'hypothèse est confirmée brillamment par l'expérimentation, alors qu'une équipe de 8 personnes a travaillé sans succès à la résolution du problème pendant des mois, est l'illustration ultime. J'ai des exemples si vous voulez. Il faut néanmoins accepter que l'expert n'est qu'un être humain et qu'il peut aussi se tromper, lui-même devrait avoir l'humilité de le reconnaître et garder comme base scientifique le doute légitime. Un expert prétentieux pourrait-il être "mauvais" ?

Conclusion

Je demande à ce que personne ne m'affuble du qualificatif d'expert, je ne me vois pas comme cela et j'ai de nombreux amis, très compétents, très performants, très expérimentés qui ne sont pas à l'aise non plus sur ce point. Pourtant, ils sont parmi les meilleurs dans leur domaine.

Mais je demande aussi aux "marketeurs" de ne pas galvauder ce terme en l'associant à toute personne dont la fonction ou l'action, serait ainsi faussement mise en valeur. Vous dégradez la crédibilité de votre discours, de votre service, de vos pseudo experts et la confiance des "clients". Notre population dans les industries pharmaceutiques est éduquée, elle a un sens critique exacerbé et elle sait faire la part des choses. Ainsi, la crédibilité des "vrais" experts sera préservée et ils pourront apporter le meilleur d'eux même, les comités auxquels ils participeront seront légitimes. Mais attention, si et seulement si, ils arrivent à rester indépendant et qu'ils ne cèdent pas aux conflits d'intérêt. Restons vigilants, les titres ronflants doivent nous alerter.

Merci à eux !

Ils ont participé à ce numéro.

Rédacteurs de "La restriction des PFAS dans l'industrie : enjeux réglementaires et impacts sur l'industrie pharmaceutique."

Membres du

→ GIC Single Use System

Muzeyyen AYDOGMUS
Cindy CHAPRON
Delphine LALLEMENT
Eva MASSON
Charlotte MASY
Katell MIGNOT
Jean-Philippe MINNE
Philippe WAGHEMACKER



Rédacteur de "La technologie Blow-Fill-Seal dans l'industrie pharmaceutique : performance, applications et durabilité."

Jean-Pierre LUX

→ Unither Pharmaceuticals

Directeur industriel

Rédacteurs de "L'analyse de la normalité en Continued Process Verification : finalité ou point de départ ?"

Michel HERTSCHUH & Mannaïg MACUMI

→ Aktehom

Mannaïg MACUMI est titulaire d'un master en Mathématiques Appliquées et Statistiques de l'Université Rennes 2. Elle a rejoint AKTEHOM en 2011. Elle intervient en tant qu'experte sur les problématiques de contrôle statistique des procédés, de plans d'expériences et d'analyse de données. Pluridisciplinaire, elle assure le lien entre la statistique et les métiers de l'industrie pharmaceutique en mettant en place notamment des supports pédagogiques et des formations.

Michel HERTSCHUH a près de 30 ans d'expérience dans l'industrie pharma et des dispositifs médicaux. Son expertise porte sur les opérations aseptiques (expertise technique et réglementaire), le transfert de technologie, la mise en place de CCS, la validation des procédés dans les procédés aseptiques et en biocontamination, la conformité réglementaire et les revues de conception d'installations. Il est associé et co-fondateur d'AKTEHOM.

Rédactrices de "Key Allies in Preventing Contaminants and Impurities in Bioproduction."

Daphné BRISARD & Clara ESNAULT

→ MabDesign

Daphné has been Training Manager at MabDesign since December 2022, where she leads the development of the training division.

A Ph.D. holder in Reproductive Biology, she conducted postdoctoral research in oncology at Northwestern University and CRUK Manchester before managing training projects on biopharmaceuticals within the IMT Group. She leverages her dual expertise in science and education to design innovative programs that address the challenges of bioproduction.

Clara joined MabDesign in 2023 as a Training Engineering Officer, where she organizes inter-company training sessions and delivers courses in immunology and immunotherapy. She also conducts scientific monitoring to anticipate future training needs and contributes to the design and development of new training programs. In addition, Clara manages communication activities related to training. Prior to joining MabDesign, she worked as a medical writer at Euraxi Pharma. Clara holds a Ph.D. in Immunology and Cancer Research from the University of Tours, where she focused on the preclinical evaluation of an Antibody-Drug Conjugate and the development of bispecific antibodies.

Rédacteurs de "Qualification of impurities."

Alexandra BONNEFONT

→ Sanofi
Toxicologist

Stéphane PIERRE

→ Cehtra
Toxicologist PhD ERT, Managing director

& Sophie SIMAR

→ Cehtra
Toxicologist PhD ERT, Head of Pharma support

Rédacteurs de "Choosing the right vial: packaging sterile drug products with foresight."

Yves BUELENS & Christophe SCHWOEHRER

→ Recipharm

Christophe SCHWOEHRER. Manufacturing Science and Technology Aseptic Filling Expert in Recipharm Kayersberg, with more than 30 years of experience in Blow Fill and Seal. I started my career as a Maintenance Technician and then I held several positions of Manager in Maintenance, Aseptic Filling and Project Management. I am also the Chairman of the Blow Fill Seal International Operators Association (BFS IOA).

Yves BUELENS. Industrial pharmacist (Qualified Person) with more than 35 years of experience in the pharmaceutical industry, mainly in Big Pharma Companies (Upjohn, Schering-Plough, J&J, Alcon/Novartis) but also in the CDMO business (Nextpharma, Catalent & Recipharm). Next to some OSD experience (wet & dry granulation, coated & non-coated tablets), most of the time of my career, I worked in the sterile environment (ampoules, vials, lyo, pre-filled syringes & sterile API) and finally more than 10 years in the BFS space (ophthalmic & specialties as vaccines). Actually, I'm leading the Recipharm Kayersberg site in Alsace France specialized in BFS.

Rédacteur de "Pharma 2052."

Membre du

→ GIC Performance Environnementale

Paul-Adrien MATHON



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 ←

International Congress of Biarritz

→ **Biarritz, France**
7, 8 & 9 October 2025

3 days
15 conferences
20 workshops
120 exhibitors

**Pharmaceutical Quality System ICH Q10 /
Sterile Manufacturing**

Conferences

Tuesday, October 7

Sterility Assurance Management: opportunities and challenges	Elodie DECONINCK → GSK & Antoine AKAR → HUMANIM
PDA/ANSI Standard 06-2025: Assessment of Quality Culture Guidance Documents, Models, and Tools	Rebecca WALDEN → PDA
Viable environmental monitoring strategy	François GUILLOU → DELPHARM & Thomas PEREZ → SANOFI
Aseptic Process Simulation: answers to the challenges of Annex1 on implementing an APS strategy	GIC Assurance Stérilité
Sterilization of Indirect product contact parts for isolators: new challenges from regulators	GIC AS / TB
Annex 1 and manufacturing of cytotoxics, what possible configurations and review of current and future innovations	Franck PAVAN → AXYS NETWORK & Nathalie LENHOF → FAREVA PAU
Using Artificial Intelligence to process deviations	Laurent CLAUSS → CEVA
Employee experience for the benefit of the ICHQ10 Quality system	Julien DELEARDE → GXP DESIGN & Nora BONNOT → PIERRE FABRE SA
Product and process knowledge capitalization: toward a new quality culture serving users	Ludovic JOUANOLLOU & Manon MARGAI → OCTAPHARMA
Knowledge Management as a lever for efficiency: Feedback from the pharmaceutical industry	Gaëlle LE CLAIR → LFB & Lucie BLANCHOT → AKTEHOM

Thursday, October 9

The environmental challenges of a sterile production process.	Samah RINGA → VEOLIA & Rodolphe HENRIETTE → NOVONORDISK SAS
Aseptic Manufacturing	ANSM
Advancing Pharmaceutical Quality: Insights from the FDA's Quality Management Maturity (QMM) Pilot Program and Roche's Experience.	Maria AMAYA → ROCHE
Contamination Control Strategy: when, why and how. A review of case studies and the most common challenges.	Alessio ROSATI → PQE GROUP & Paolo MONTAPPONI PATHEON, by Thermi Fisher Scientific
Developing a CCI control strategy for a new product manufactured on a new line.	Henri HEBTING → LILLY FRANCE

Workshops

Wednesday, October 8

Workshop 01: Validation des SI intégrant l'intelligence artificielle : approche pratique	Hervé CLUZEAUD → EXPLEO France & Arnaud DUIGOU → DATA BOOST
Workshop 02: Amélioration continue de la performance d'une procédure analytique et de la fiabilité des résultats.	Marc FRANCOIS-HEUDE → AKTEHOM & Gérald DE FONTENAY → CEBIPHAR
Workshop 03: Construire une approche bracketing en APS process.	GIC Assurance de Stérilité
Workshop 04: Implementation of an APS process bracketing approach.	GIC Assurance de Stérilité
Workshop 05: Mise en application de la CPV selon le guide A3P.	David DA CUNHA → D2C LIFE SCIENCE & Khelif RIM → SANOFI
Workshop 06: Décontamination des entrants en Classe B et des lignes de remplissage en Classe A. Par une approche du risque, comment mettre en place des procédures robustes et les valider pour répondre à la réglementation en vigueur.	Elodie PASTRE → THERAXEL & Sonia BUISSON → LEO-PHARMA
Workshop 07: Découverte de l'industrie pharmaceutique.	Gwenaëlle CLECH → 5M Mats MICKOS → PHARMTEC François MOREL → CABINET MOREL & Delphine BOIVIN BEY → A3P
Workshop 08: How Define URS? should be focused on the aseptic filling with fully automated systems using robotics incl. material transfers and Isolator Systems.	Richard DENIK → SKAN AG & Daniel MUELLER GMP-INSPECTORATE
Workshop 09: ICHQ10 implementation Quality management with the support of Cultural excellence.	Maria AMAYA → ROCHE & Jean-François DULIERE → ISPE
Workshop 10: Inspection readiness, où en êtes-vous ?	Nathalie BRICARD → EXPLEO & Olivier ANTOINE → SANOFI
Workshop 11: Pas de problème = pas d'amélioration. Les outils Lean, l'état d'esprit LEAN et des solutions concrètes pour augmenter les performances.	Ronan LE FLOC'H → SANOFI R&D & Vincent PHILIBERT → QP PHARMA
Workshop 12: Développez votre leadership situationnel pour révéler le potentiel de vos équipes.	Dominique BEN DHAOU & Nicolas QUOEX → POINTNORTH INTERNATIONAL
Workshop 13: Investigations des non conformités microbiologiques avérées ou supposées en production pharmaceutique.	Thierry BONNEVAY → SANOFI & Arnaud CARLOTTI → EUROFINS
Workshop 14: Towards a Sustainable Pharmaceutical Industry: Decarbonization, energy savings and much more...	Samah RINGA → VEOLIA & Mickael FORMET → VETOQUINOL
Workshop 15: Hot topics in Sterility Assurance & Contamination Control.	Patrizia MUSCAS → ELI LILLY & Walid EL AZAB → QP PRO SERVICES
Workshop 16: Construire l'URS d'une ligne d'inspection automatique.	Grégory DUVAL → TEOXANE & Djonny RIGOT → SANOFI
Workshop 17: Concevoir l'HVAC d'une unité de remplissage aseptique : technologies et interfaces.	Cedric DESARMENIEN → LAPORTE EURO & Christophe AUSSOURD → LABORATOIRE SERVIER
Workshop 18: Pharmaceutical water installations for aseptic production: what does Annex 1 say?	Aurélien PERIQUET → MERCK & Frédéric MONNIER → VEOLIA
Workshop 19: Le pilotage des systèmes des Déviations et des CAPA.	Amélie GERARD → SEPTODONT & Arnaud HUC → ACADEMIE DE LA QUALITE EFFICACE
Workshop 20: Stratégies de Classification Environnementale pour la Production de Substances Médicamenteuses à Faible Bioburden : Utilisation de l'Analyse de Risque en lien avec l'Annexe 1 et la CCS.	Fanny BUTHIER → MERCK & Gilles TRIMBORN → UCB

Rejoignez
la communauté
Linked 

Actualité.

Tous vos rendez-vous A3P en 2025.



Programmes
& inscription
www.a3p.org

PFAS.

La restriction des PFAS dans l'industrie : enjeux réglementaires et impacts sur l'industrie pharmaceutique.

Membres du → GIC Single Use System



L'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) propose de restreindre l'utilisation des substances per- et polyfluoroalkylées à usage industriel à partir de 2027. Les restrictions proposées et les commentaires du public reçus lors de la période de consultation publique de 2023 sont actuellement examinés par l'ECHA secteur par secteur, afin de déterminer si des exceptions ou des reports de mise en œuvre pour des utilisations spécifiques seront recommandés. Par ailleurs, une évaluation socio-économique avec consultation publique, probablement fin 2025, constitue également un élément essentiel du processus de l'ECHA.

Récemment, les parutions et études se sont multipliées sur le sujet de la contamination par les PFAS dans les effluents et dans l'eau et l'impact sur l'environnement et la santé. Les autorités qui se sont emparées du sujet et notamment l'ECHA (Agence Européenne des Produits Chimiques) ont proposées une série de mesures visant à réduire drastiquement l'usage des PFAS.

Il existe encore cependant beaucoup de zone d'ombre sur le type de PFAS concernés, la détection et les niveaux acceptables dans les produits pharmaceutiques, ainsi que les moyens de substitution.

L'objet de cet article est de faire un état des lieux et d'analyser les impacts potentiels sur l'industrie pharmaceutique.

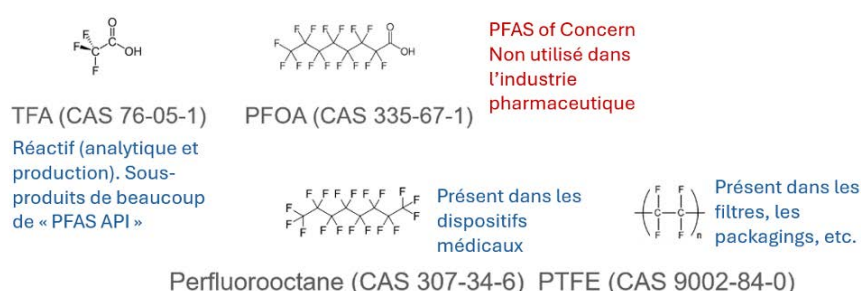
1. Que sont les PFAS ?

Les substances per- et polyfluoroalkylées, également connues sous le nom de PFAS, sont une large famille de plus de 10000 composés chimiques synthétisés depuis les années 50 (cf Figure 1). La définition donnée par l'OCDE considère comme PFAS toute substance qui contient au moins un atome carbone entièrement fluoré.

Les substances les plus connues et les plus étudiées de la famille des PFAS sont le PFOA (acide perfluorooctanoïque) et le PFOS (sulfonate de perfluorooctane), qui sont déjà interdites. Le champ d'application actuel de la proposition REACH élargit considérablement le champ des substances couvertes par la définition des PFAS de l'ECHA, incluant des dizaines de milliers de substances potentielles, dont beaucoup sont couramment utilisées dans un large éventail d'applications.

2. Leurs propriétés physico-chimiques particulières

Leurs propriétés typiques, telles que l'inertie chimique, la haute résistance à la température et aux solvants, l'inertie électrique, la protection contre la corrosion, le faible coefficient de frottement et l'ininflammabilité, les rendent attrayantes pour plusieurs secteurs industriels. Antiadhésives, imperméabilisantes, résistantes aux fortes chaleurs, les substances PFAS sont largement utilisées dans divers domaines industriels et produits de consommation courante : textiles, emballages alimentaires, mousses anti-incendie, revêtements antiadhésifs, cosmétiques, produits phytosanitaires, dispositifs médicaux, produits pharmaceutiques, etc.



† Figure 1 : Exemples de PFAS et leur usage dans l'industrie pharmaceutique

3. Risques environnementaux et sanitaires associés à leur usage

Les PFAS contenant tous des liaisons carbone-fluor, qui sont l'une des liaisons chimiques les plus fortes de la chimie organique, cela signifie qu'ils résistent à la dégradation lors de leur utilisation et également dans l'environnement, d'où leur surnom de "polluants éternels". La plupart des PFAS sont également facilement transportés dans l'environnement, parcourant de longues distances, loin de la source de leur rejet. On a souvent observé que les PFAS contaminent les eaux souterraines, l'eau potable, les eaux de surface, le sol et l'air. Le nettoyage des sites pollués est techniquement difficile et coûteux. Si les rejets se poursuivent, ils continueront de s'accumuler dans l'environnement, l'eau potable et les aliments.

Les données scientifiques portant sur les PFAS et leurs effets potentiels sur la santé humaine sont abondantes et s'enrichissent continuellement. Le degré de certitude attribué aux divers effets est variable. Parmi les effets connus pour l'être humain, on compte l'augmentation du taux de cholestérol, des cancers, des effets sur la fertilité et le développement du fœtus, sur le foie, sur les reins, etc. Les PFAS sont également suspectés d'interférer avec le système endocrinien (thyroïde) et immunitaire. Des effets peuvent survenir sur les autres organismes vivants.

4. Réglementation actuellement applicable en Union Européenne

Depuis 2014, un groupe de coordination informel composé de plusieurs pays de l'UE, de l'ECHA et de la Commission européenne a examiné les données sur les PFAS contenues dans la base de données d'enregistrement de l'ECHA et coordonné les travaux réglementaires en groupe.

Malgré une approche efficace par rapport à la réglementation substance par substance, les travaux n'ont pu couvrir que les groupes de PFAS les plus urgents en raison du très grand nombre de PFAS.

Le règlement POP (polluants organiques persistants), issu de la convention de Stockholm, interdit :

- Depuis 2009, l'acide perfluorooctane sulfonique et ses dérivés (PFOS).
- Depuis juillet 2020, l'acide perfluorooctanoïque (PFOA), ses sels et ses dérivés.
- Depuis juin 2022, l'acide Perfluorohexane sulfonique (PFHxS), ses sels et ses dérivés.

L'inclusion des acides perfluorés carboxyliques à longue chaîne (C9-21 PFCAs) est envisagée pour être incluse dans la Convention de Stockholm et en prévoir l'élimination à l'échelle mondiale.

Ces interdictions ou restrictions imposées par le règlement POP peuvent porter sur les substances en tant que telles, ou lorsqu'elles sont sous forme de constituants d'articles, ou incorporées dans des préparations au-dessus de certains seuils.

Le règlement européen REACH restreint déjà :

- Depuis février 2023, l'acide perfluoro carboxylique (C9-14 PFCAs), ses sels et ses dérivés.
- A partir d'avril 2026, l'acide undecafluoro hexanoïque (PFHxA), ses sels et ses dérivés.

La base de données de l'ECHA contient des informations sur plusieurs milliers de PFAS individuels sur le marché de l'UE. Ceux-ci appartiennent à une variété de sous-groupes. L'évaluation et, le cas échéant, la gestion des risques sous-groupe par sous-groupe nécessiteraient beaucoup de temps, une approche groupée en matière d'évaluation réglementaire et de gestion des risques paraît nécessaire.

Evolution de la réglementation 2023-2024

En mars 2023, sous l'impulsion des autorités nationales de l'Allemagne, du Danemark, des Pays-Bas, de la Norvège et de la Suède, l'ECHA a publié un projet de proposition, dans le cadre du rapport de restriction de l'*annexe XV*, pour la restriction des PFAS. Elle propose l'interdiction en Europe de la **fabrication et la mise sur le marché** de substances, mélanges et articles contenant des PFAS sur la base de leur caractère persistant.

La proposition de restriction porte sur environ 10 000 substances (PFAS et leurs dérivés) dans le but de prévenir l'accumulation de PFAS dans l'environnement, la chaîne alimentaire et les effets sur la santé humaine. Il a un impact significatif sur diverses industries, y compris le secteur pharmaceutique. Une fois définitive, la restriction sera appliquée en vertu du règlement REACH dès 2027. Une restriction dans le cadre de REACH a été considérée comme l'outil le plus efficace pour gérer le risque lié aux PFAS utilisés dans les processus et les produits industriels.

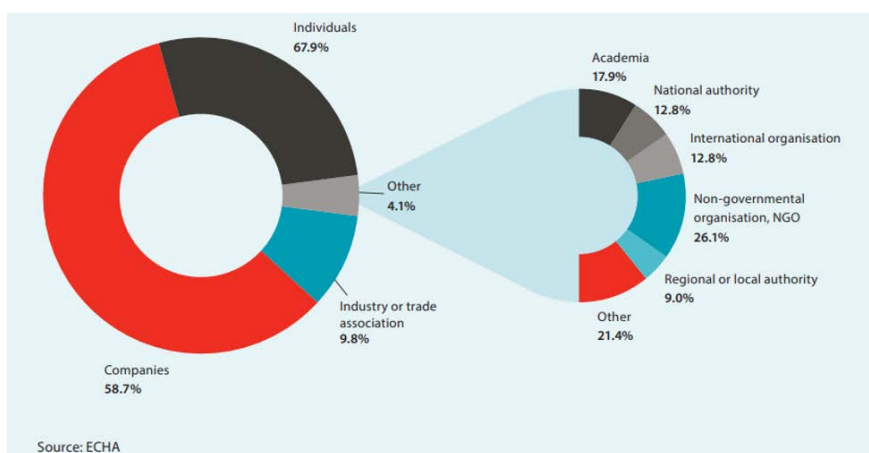
Deux comités ECHA ont été créés pour piloter le projet : le Comité d'évaluation des risques (CER ou RAC) et le Comité d'analyse socio-économique (CASE ou SEAC).

Par la suite, les comités RAC et SEAC élaboreront un avis sur la base des informations contenues dans la proposition de restriction et des commentaires soumis par les parties prenantes. Les États membres de l'UE peuvent également fournir des conseils aux comités. La Commission européenne analysera les risques, les avantages et les coûts associés aux avis du RAC et du SEAC, et la décision finale sera prise par les États membres et le Parlement.

Le délai de traitement a été prolongé au vu du grand nombre de commentaires reçus de la part de multiples acteurs à la suite de la consultation ouverte par l'ECHA (cf Figures 1 et 2). De nombreux commentaires, tels que ceux du Conseil des ministres de l'économie allemand à la fin de 2024, ont indiqué qu'une interdiction totale est improbable et qu'il y aura au moins quelques exemptions pour l'industrie. On estime qu'il faudra 4 à 5 ans à compter de la soumission (février 2023) jusqu'à la décision finale de la Commission européenne.

L'*annexe XV* ne mentionne que deux options de restriction :

- Une interdiction totale sans dérogation et une période de transition de 18 mois.



↑ Figure 2 : Commentaires par type d'acteur

- Une interdiction complète assortie d'une dérogation limitée dans le temps pour une utilisation spécifique qui implique une période de transition de 18 mois et une période de dérogation de cinq ou 12 ans.

La demande de dérogation exigera de disposer d'éléments de preuve suffisamment solides pour justifier sa nécessité.

En ce qui concerne les dérogations illimitées, l'intention est de couvrir des cas particuliers pour des raisons pratiques. L'utilisation des PFAS comme substances actives dans les produits phytopharmaceutiques, les produits biocides et les médicaments est l'un des rares exemples puisque ceux-ci sont couverts par des réglementations spécifiques.

Bien que des dérogations limitées dans le temps soient mentionnées à l'*annexe XV*, le secteur pharmaceutique n'a fait l'objet que d'une attention limitée dans le projet, le focus s'étant porté sur l'alimentation et les biens de grande consommation.

Cependant, comme l'a publié la Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques (EFPIA), les conséquences de la mise en œuvre de la proposition de restriction risqueraient d'entraîner des ruptures d'approvisionnement et, en fin de compte, d'affecter négativement la fourniture de médicaments aux patients sur le territoire européen.

5. Impacts potentiels pour l'industrie pharmaceutique

Le pipeline de développement et le portefeuille commercial de médicaments et de matières premières utilisés dans la fabrication ont été étudiés, et plusieurs substances répondant à la définition proposée des PFAS sont actuellement utilisées par l'EFPIA et les membres d'Animalhealth Europe. Ces substances peuvent être classées dans les groupes suivants :

1. Les API (Active Pharmaceutical Ingredient);
2. Développement de produits et d'API, y compris les programmes mondiaux, c'est-à-dire les produits réglementés non européens;
3. Ingrédients non actifs (excipients);
4. Matières premières et intermédiaires chimiques;
5. Équipement et consommables;
6. Réactifs, solvants, catalyseurs, auxiliaires dans la production et le contrôle de la qualité;
7. Matériaux d'emballage immédiat et barrières stériles;
8. Dispositifs médicaux.

Une grande variété d'API répond à la définition large des PFAS de l'*annexe XV*. En outre, les matières premières, les produits intermédiaires, les auxiliaires, les équipements et les consommables nécessaires à la fabrication de produits pharmaceutiques et de dispositifs médicaux entrent dans le champ d'application de la restriction, affectant directement la fabrication de produits médicaux et de dispositifs.

Les auxiliaires et les matériaux de production constituent une large gamme de produits nécessaires pour atteindre la qualité de produit souhaitée et la sécurité de production lors de la fabrication des dispositifs et des produits chimiques, et qui ne font pas partie du produit final. Dans la production, les polymères polyfluorés tels que le polytétrafluoroéthylène (PTFE) sont souvent utilisés comme joints ou revêtements pour les réacteurs chimiques, les tuyauteries, les joints, les pompes, les flacons et dans des dispositifs tels que les filtres à membrane. Ils sont équivalents aux matériaux en contact avec les aliments utilisés dans la transformation par l'industrie alimentaire et animale, mais doivent répondre aux normes rigoureuses requises pour les produits pharmaceutiques.

tiques. Les fluoropolymères intégrés aux équipements de fabrication sont particulièrement importants dans les systèmes à usage unique et autres équipements de fabrication stériles utilisés pour la fabrication de thérapies biologiques et de vaccins.

D'autres préoccupations concernant la proposition de restriction de l'annexe XV sont liées aux coûts associés aux efforts visant à remplacer les PFAS par des alternatives viables et au risque élevé de perturbations imprévues des chaînes d'approvisionnement en raison des incidences économiques associées.

L'industrie pharmaceutique et ses fournisseurs (dont ceux de systèmes à usage unique) ne font pas partie de la liste des cas d'utilisation de la proposition initiale de restriction des PFAS. Cela signifie que les soumissionnaires n'ont pas analysé les exigences et n'ont pas envisagé de dérogations pour ce secteur.

De nombreux produits nécessaires à l'industrie contiennent des PFAS. Les PFAS sont essentiels à presque tous les processus de fabrication et ne semblent pas substituables. Par conséquent, l'essentiel des lignes de production seront touchées. Même la production de produits sans PFAS sera confrontée à des défis importants une fois la restriction mise en œuvre.

Il pourrait y avoir des implications sur la chaîne d'approvisionnement dans un avenir proche. Outre les joints et les lubrifiants, les polymères PFAS sont également nécessaires à la production de pompes, de vannes, d'agitateurs et de roulements.

La proposition de restriction des PFAS a déjà un impact sur l'économie de l'UE, créant de l'incertitude non seulement au sein de l'UE, mais aussi au-delà de ses frontières. L'élaboration d'une législation sur les PFAS est une activité mondiale, alignée sur les objectifs de durabilité de l'ONU et la Convention de Stockholm. La situation aux États-Unis est également complexe, en raison d'un mélange d'activités centrales (EPA) et fédérales sur les PFAS, couplé à un nombre croissant de litiges juridiques liés à la pollution de l'environnement par l'industrie chimique et les producteurs de PFAS. Parmi les défis à relever, citons la dépendance des processus de fabrication vis-à-vis des PFAS, les délais de traitement prolongés par les autorités de l'UE, l'arrêt de la production de matériaux PFAS (exemple de 3M), un nombre croissant de litiges juridiques (en particulier aux États-Unis) et la pression supplémentaire des compagnies d'assurance cherchant à modifier les contrats d'assurance et les réclama-

tions en responsabilité civile. Pour les entreprises, adopter une approche basée sur les risques en matière de durabilité environnementale et de réduction des composés nocifs permettra d'atteindre les objectifs environnementaux tout en réduisant l'impact socio-économique.

6. PFAS et systèmes à usage unique

Le PTFE (polytétrafluoroéthylène) et le PVDF (polyfluorure de vinylidène) sont les deux PFAS les plus couramment utilisés dans les systèmes à usage unique, qui appartiennent tous deux à un sous-ensemble important de PFAS appelés fluoropolymères.

Les bioréacteurs, les poches et les filtres stérilisants liquides utilisés sont généralement exempts de PFAS (à l'exception notable des membranes PVDF), mais de nombreux composants à leur périphérie contiennent des polymères PFAS. Les polymères PFAS se trouvent dans les colliers, les tuyaux, les raccords, les connecteurs stériles, les filtres à air, les vannes, les pompes, les agitateurs, les composants électroniques et dans certains matériaux d'emballage. Les filtres à air, ainsi que les connecteurs et déconnecteurs stériles, contiennent intentionnellement des PFAS (le plus souvent des membranes PTFE).

Les polymères PFAS sont essentiels au fonctionnement de ces produits et dans leur processus de fabrication (cf Table 1).

Dans certains cas, aucune alternative n'existe à date.

La proposition actuelle de restriction présente des défauts :

- de grandes parties de l'industrie n'ont pas été mentionnées dans le dossier de restriction des PFAS, d'autres ont été répertoriées mais n'ont pas été analysées par les soumissionnaires du dossier. Dans les deux cas, pour l'industrie chimique, l'industrie pharmaceutique et biopharmaceutique et l'industrie de ses sous-traitants, l'industrie de la défense, la construction de machines et d'installations/l'ingénierie lourde, les exigences industrielles n'ont pas été analysées et aucune dérogation n'a été proposée.
- Les chaînes d'approvisionnement et leur importance sont complètement négligées dans le dossier initial des restrictions.
- Il subsiste un certain manque de transparence dans le travail d'évaluation des autorités. Les associations d'intervenants accréditées peuvent assister aux réunions des comités

↓ Table 1 : PFAS (contact direct et indirect) utilisés dans les procédés biopharmaceutiques

Gaz Fluorés	Fluides de thermorégulation, propulseurs, ...
PFOS, PFOA, GenX, ...	Surfactants, additifs plastiques ou électroniques, lubrifiants, graisses, ...
Précurseurs de PFAS et substances actives	Revêtements, antiadhésifs, ...
Polymères PFAS	Joints, composants, plastiques pour valves, pompes, agitateurs, tubes, connecteurs/déconnecteurs, filtres, drug packaging & delivery, ...

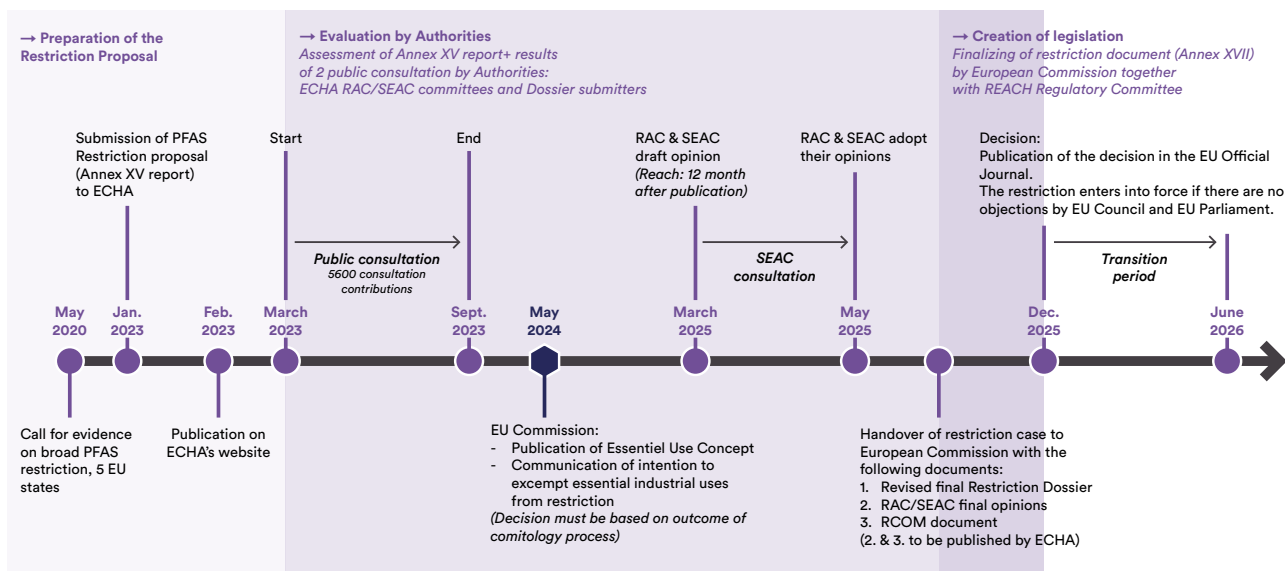
d'évaluation. L'ECHA publie les procès-verbaux de ces réunions, les rapports d'avancement et le calendrier des travaux. Tous les autres documents (révision du dossier et projet d'avis du CER et du CASE) sont confidentiels. Les soumissionnaires du dossier ont annoncé qu'ils avaient l'intention "d'identifier les utilisations des PFAS, qui n'ont pas été évaluées dans le rapport initial ("utilisations manquantes"), d'intégrer ces utilisations dans les évaluations sectorielles existantes ou de créer des secteurs supplémentaires, si nécessaire". Les autorités s'engagent à fournir toutes les mises à jour dans les plus brefs délais tout en assurant la cohérence et la qualité de leurs évaluations.

Statut 2025 / État des lieux "suivi de la commission" 2025

(cf Figure 3)

Selon le Progress Update de l'ECHA et des soumissionnaires à la fin de l'année 2024 :

- les autorités ont évalué environ 25 % des cas d'utilisation énumérés dans le dossier de restriction.
- Les autorités ont identifié les nouveaux cas d'utilisation des PFAS (non répertoriés dans le dossier), tels que les applications d'étanchéité, les textiles techniques, les applications d'impression et d'autres applications médicales.
- Les autorités sont parvenues à la conclusion que les impacts socio-économiques d'une interdiction des PFAS sont susceptibles d'être disproportionnés.
- Les autorités envisagent d'autres options de restriction "alternatives" (en plus du dossier), par exemple pour les polymères fluorés et l'utilisation industrielle.



† Figure 3 : Planning prévisionnel des comités

Conclusion

En conclusion, la restriction des PFAS dans l'industrie présente de nombreux enjeux et défis, notamment pour le secteur pharmaceutique. Les propriétés uniques de ces substances, leur impact environnemental et sanitaire, ainsi que les évolutions réglementaires en cours nécessitent une attention particulière et une adaptation rapide des industries concernées. La mise en œuvre de solutions alternatives et de stratégies de substitution est essentielle pour répondre aux exigences environnementales et réglementaires tout en minimisant les perturbations économiques.

De nombreux produits nécessaires à l'industrie contiennent des PFAS. Les PFAS sont essentiels à presque tous les processus de fabrication et seront difficilement substituables. Par conséquent, l'essentiel des lignes de production seraient impactées. La production de produits pharmaceutiques sans PFAS sera également confrontée à des défis importants une fois la restriction mise en œuvre.

Certains PFAS sont considérés comme présentant des risques faibles à négligeables, tandis que d'autres sont jugés dangereux et ont été interdits. L'utilisation de PFAS présentant des risques faibles ou négligeables est nécessaire pour la fabrication sûre et rentable de nombreuses thérapies importantes.

"Face à cette famille de substances très large et particulièrement persistante dans l'environnement, la difficulté est d'identifier ou de distinguer celles qui présentent des caractéristiques de danger les plus préoccupantes. Cela appelle à accélérer les recherches sur les substances, en particulier pour celles qui sont les plus fréquemment retrouvées dans l'environnement, et à développer des approches innovantes pour caractériser leur toxicité."

Matthieu Schuler (Directeur général délégué du pôle Sciences pour l'expertise de l'Anses)



"Nous vous donnons rendez-vous les 2 & 3 décembre 2025 à Lyon pour continuer les discussions sur les PFAS, plusieurs conférences sont déjà prévues sur ce sujet."

2 - 3 décembre 2025 → Lyon

**Conférences
Exposition
Ateliers Partenaires**

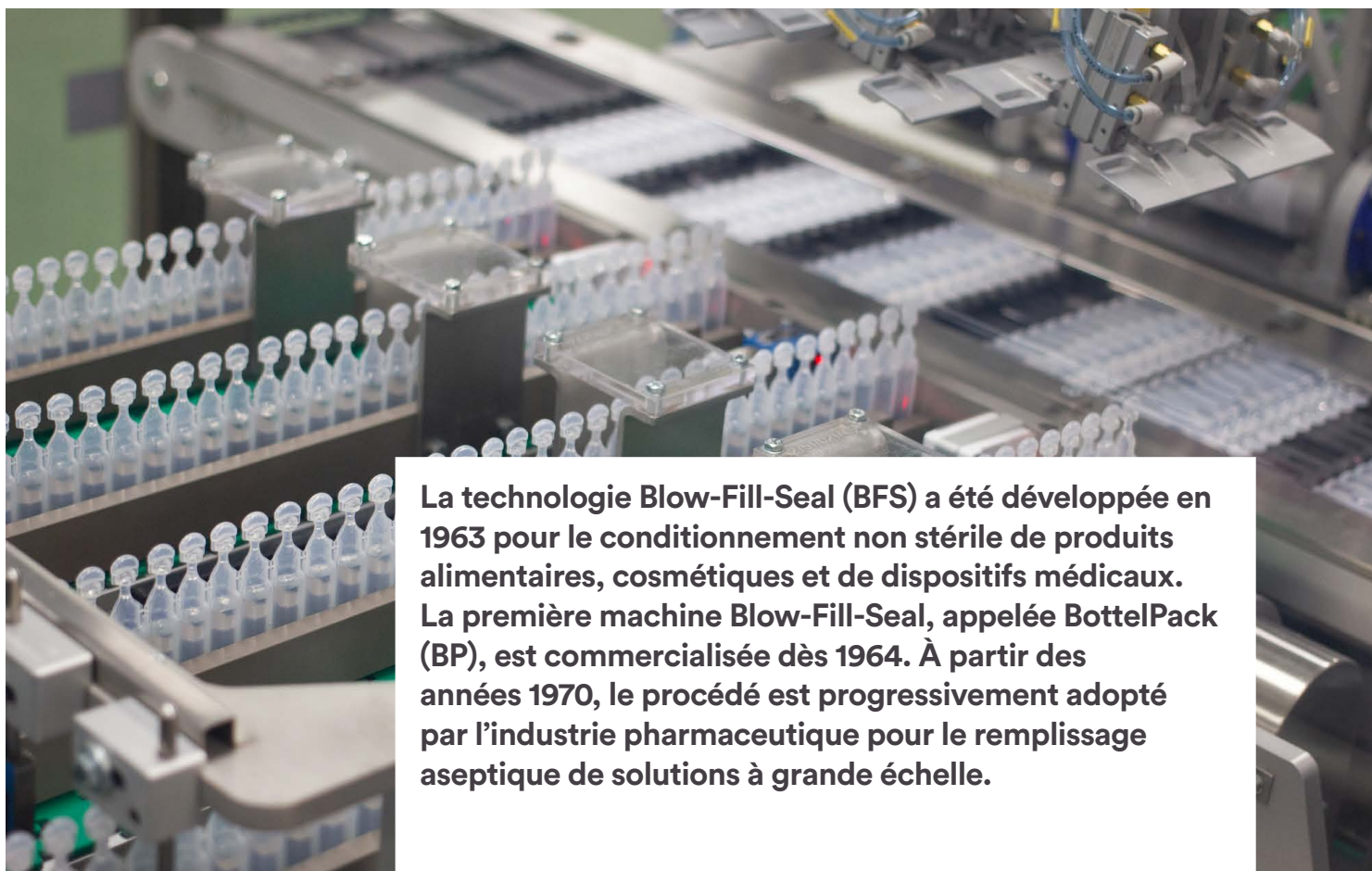
Single Use Systems

- › X ray
- › Contrôle d'intégrité
- › gestion des contaminants (PFAS)
- › Standardisation
- › Implication des capteurs à usage unique

BFS.

La technologie Blow-Fill-Seal dans l'industrie pharmaceutique : performance, applications et durabilité.

Jean-Pierre LUX → Unither Pharmaceuticals



La technologie Blow-Fill-Seal (BFS) a été développée en 1963 pour le conditionnement non stérile de produits alimentaires, cosmétiques et de dispositifs médicaux. La première machine Blow-Fill-Seal, appelée BottelPack (BP), est commercialisée dès 1964. À partir des années 1970, le procédé est progressivement adopté par l'industrie pharmaceutique pour le remplissage aseptique de solutions à grande échelle.

Dans les années 1980 et 1990, le BFS devient une technologie de référence pour la production d'unidoses, notamment dans les domaines ophtalmologique et respiratoire. Son utilisation s'étend ensuite, au cours des années 2000, aux produits parentéraux, en raison des caractéristiques de ses contenants : stériles, légers, incassables et adaptés à de nombreux usages.

Dans un cadre réglementaire en constante évolution, les exigences en matière de qualité, de sécurité et de conformité imposées par les autorités de santé — telles que l'ANSM (France), la FDA (États-Unis), l'EMA (Europe) ou encore l'OMS — renforcent la nécessité de solutions de conditionnement fiables et maîtrisées. Le processus BFS correspond à ces critères, car ce système totalement automatisé et en circuit fermé facilite un remplissage aseptique sans intervention humaine.

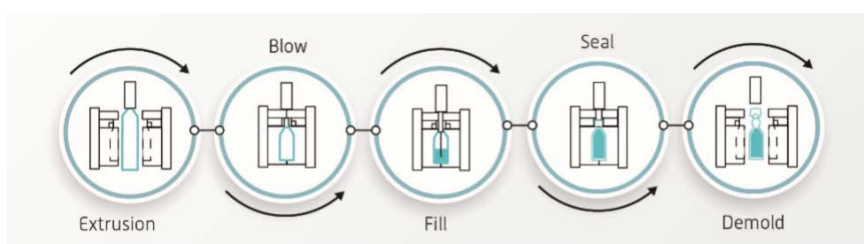
Cet article propose d'examiner les fondements techniques du BFS, ses bénéfices cliniques et ses perspectives en matière de durabilité.

La technologie aseptique Blow-Fill-Seal

La technologie Blow-Fill-Seal (BFS) qui se traduit par : formation / remplissage / scellage, est un procédé qui se déroule de manière continue, automatisée, sans intervention humaine. Ce qui garantit un très haut niveau d'assurance de stérilité. Contrairement aux méthodes traditionnelles, il n'est pas nécessaire de transférer les contenants entre différentes machines ou d'effectuer des manipulations manuelles.

Le procédé BFS suit une séquence en cinq étapes principales, opérée en continu dans un système fermé :

- Préparation et extrusion : Des granules de plastique pharmaceutique (le plus souvent, du polyéthylène basse densité ou du polypropylène) sont chauffés dans des vis d'extrusion à 220-230°C.
- Moulage par plaquage : Le plastique fondu est extrudé sous forme d'un tube, capturé dans un moule. Le tube encore chaud est pris entre les deux demi-moules, qui se referment instantanément. La partie inférieure de l'unidose est alors formée par plaquage du plastique contre les parois du moule, grâce à un système de vide et de refroidissement, sous une douche d'air stérile. Le mandrin est positionné au-dessus du moule pour assurer les étapes suivantes.



↑ Figure 1 : Procédé Blow-Fill-Seal (BFS)

- Remplissage : Le mandrin sert également à remplir le contenant de manière aseptique, sans ouvrir le moule. La solution pharmaceutique est injectée via des aiguilles stériles, après avoir été stérilisée soit par ultra-filtration, soit par la chaleur.
- Scellage et formation : Une fois le remplissage terminé, la partie supérieure du moule se referme pour former la partie haute du contenant (col et bouchon), qui est immédiatement scellée hermétiquement par thermoformage. Conformément au GMP, l'étanchéité des doses est contrôlée à 100%.
- Démoulage et séparation : Le moule s'ouvre et libère les contenants formés, encore attachés entre eux : c'est ce qu'on appelle une paraison d'unidoses. Cette paraison est ensuite séparée en unidoses individuelles, ou barrettes, contrôlées (vérification du niveau de remplissage, test d'intégrité) puis dirigées vers le conditionnement final. Les excédents de plastique sont généralement récupérés et recyclés.



↑ Figure 2 : Machine de conditionnement d'unidoses stériles, nommée BottelPack, ©Rommelag



↑ Figure 3 : Unidoses remplies aseptiquement de produits pharmaceutiques

Les principaux avantages de la technologie Blow-Fill-Seal

Stérile et sans conservateurs : En intégrant la formation, le remplissage et le scellage des unidoses en un seul processus aseptique automatisé, le BFS garantit la stérilité du produit. Ce conditionnement limite les risques de contamination et supprime le besoin en conservateurs, souvent mal tolérés par les muqueuses sensibles.

Dosage précis et sécurité du patient : Le BFS garantit que chaque dose est remplie avec une quantité précise de produit, réduisant significativement le risque d'erreurs de dosage. Cela est particulièrement important pour les médicaments avec une posologie exacte.

Portabilité et facilité d'utilisation : Les contenants BFS sont légers, compacts et faciles à utiliser, adaptés aux modes de vie modernes.

Durée de conservation prolongée et stabilité du produit : Grâce à l'étanchéité et à la sécurité, grâce à l'étanchéité du contenant unidose formé lors du procédé BFS, la durée de conserva-

tion des produits peut être significativement prolongée. Le sachet, conçu pour un usage unique et fabriqué en matériau barrière, protège efficacement le produit de l'exposition à l'oxygène, à la lumière et à d'autres facteurs environnementaux susceptibles d'altérer sa qualité ou son efficacité. Ce format évite toute réutilisation, garantissant ainsi la stérilité de chaque administration. La technologie BFS, exploitée ici via le système BottelPack® de Rommelag, contribue également à préserver les caractéristiques du produit tout au long de sa durée de vie.

Reconnu par les autorités de santé à l'échelle mondiale

La technologie BFS est utilisée à l'échelle mondiale pour la production de produits de santé en unidoses, fabriquées selon les standards requis pour chaque application : médicaments, dispositifs médicaux, cosmétiques et produits en vente libre (*over-the-counter*). Le processus BFS est conforme aux normes réglementaires internationales les plus strictes, telles que celles de la FDA (États-Unis) et de l'EMA (Europe).

Le polyéthylène basse densité (PEBD) utilisé pour la fabrication des unidoses est de qualité pharmaceutique, conforme aux exigences strictes de la Pharmacopée Européenne. Il est sélectionné pour sa pureté et ne contient aucun additif potentiellement nocif, tel que plastifiants, stabilisants ou colorants. Cette composition neutre et inerte garantit l'absence de migration de substances indésirables dans le produit, ce qui est essentiel pour les usages sensibles. Ce niveau d'exigence rend ces contenants particulièrement adaptés aux formulations ophtalmiques, aux traitements respiratoires comme l'asthme, ainsi qu'à toute solution stérile.

Une technologie centrée sur le patient : usage, personnalisation, observance

Personnalisation de la technologie Blow-Fill-Seal (BFS)

- La technologie BFS permet de concevoir des contenants sur mesure, aussi bien en termes de volume que de forme.
- Des embouts spécifiques peuvent être intégrés directement au moule :
 - Embouts pédiatriques (par exemple pour le sérum physiologique ou les traitements intranasaux).
 - Embouts ophtalmiques ergonomiques pour une meilleure tolérance à l'administration.
 - Col Luer Lock pour la connexion directe à une seringue ou une aiguille dans le cadre de produits injectables comme Euroject®.

Le BFS permet une adaptabilité unique des formes et des embouts, pour répondre aux besoins de profils patients variés. Qu'il s'agisse d'un embout spécifique pour nourrissons destiné à l'administration de sérums physiologiques, de collyres ajustés ou d'un col Luer pour connexion à une aiguille, cette capacité d'adaptation permet d'optimiser la prise en charge en fonction des profils patients et des voies d'administration.

Son format unidosé stérile et sans conservateurs garantit un usage simple et sécurisé, tout en facilitant l'observance thérapeutique.

Compatibilité avec les produits biologiques et thermosensibles

Préserver l'intégrité des biologiques : la maîtrise de la température dans la production de vaccins par technologie BFS

Dans la fabrication de vaccins et de médicaments biologiques, la stabilité

des ingrédients actifs — notamment les protéines, virus vivants ou encore les ARNm — dépend de la capacité à contrôler des paramètres critiques. Parmi eux, la température joue un rôle déterminant : un excès de chaleur, même sur un court laps de temps, peut altérer l'efficacité d'une molécule.

Le procédé Blow-Fill-Seal (BFS) consiste à chauffer des granulés de polyéthylène basse densité (PEBD) à haute température, afin de former, remplir et sceller des récipients unidoses, le tout en quelques secondes. Cette température élevée pourrait paraître incompatible avec les produits biologiques et les vaccins, car une exposition prolongée pourrait altérer les structures moléculaires et compromettre leur efficacité. La question qui se pose alors est : le BFS a-t-il la capacité d'assurer la stabilité thermique des formulations les plus sensibles ? Comme le cycle est très rapide, l'exposition à la chaleur est considérablement réduite, ce qui permet de maintenir l'intégrité des ingrédients actifs.

Historiquement, les flacons BFS ont été utilisés avec succès comme conteneurs primaires pour les vaccins. Deux études indépendantes ont permis d'évaluer la capacité du BFS à préserver la stabilité de vaccins vivants atténués : l'une menée par MedImmune, l'autre par GSK.

- MedImmune (début des années 2010) : Réalisation d'une étude clinique de phase III comparant un vaccin antigrippal intra-nasal (MEDI8662) conditionné en BFS à FluMist®, la référence à base de flacons en verre. Les résultats ont montré que le vaccin vivant atténué BFS était immunologiquement non inférieur au vaccin de référence en flacon de verre, avec des effets indésirables comparables.
- Rotarix® de GSK (vaccin oral contre le rotavirus) : Conditionné en BFS pour améliorer l'accessibilité dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (par exemple, le Myanmar). Des tests de stabilité ont confirmé que le conditionnement en BFS maintenait l'efficacité du vaccin sur 12 mois, comparable à celle des flacons en verre (Manjari et al., 2016).

Ces études confirment que le BFS ne compromet pas l'efficacité ou la stabilité des vaccins, même pour les produits biologiques sensibles à la température.

Étude de cas – Euroject® : Maîtrise thermique et compatibilité biologique d'un dispositif BFS unidosé, cas d'un vaccin pour le SARS-CoV-2

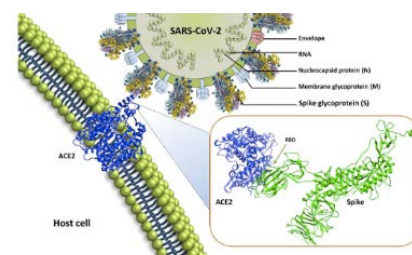
Unither Pharmaceuticals a mené plusieurs tests avec le dispositif Euroject®, qui ont démontré qu'un encadrement rigoureux du procédé BFS permet de préserver l'intégrité des substances actives. Cette démarche repose sur une combinaison fine d'ingénierie, de surveillance en temps réel et d'analyses en aval.

Limiter l'exposition thermique : des leviers techniques maîtrisés

Plusieurs stratégies de refroidissement permettent de contrôler la température au cœur du cycle de remplissage :

- Réfrigération de la solution vrac à 5°C avant remplissage ;
- Moules et aiguilles refroidis, réduisant la diffusion thermique lors du remplissage ;
- Système coolBFS (Rommelag), permettant de lisser les pics de chaleur et de réduire le temps d'exposition.

Des indicateurs thermochromes ont confirmé que la température ne dépassait pas 40°C pour 90% des 0,5 mL de la dose testée. En moins de dix minutes, la température des doses redescend entre 20 et 25 °C.



↑ Figure 4 : Saxena SK, et al. *Virusdisease*. 2020

Un test a été réalisé avec le cas d'un vaccin pour le SARS-CoV-2. L'antigène vaccinal est un dimère du domaine de liaison au récepteur (RBD) du SARS-CoV-2, correspondant aux séquences 319–541 de la protéine spike. Il est produit dans des cellules CHO (ovaires de hamster chinois) génétiquement modifiées, avec stabilisation par un pont disulfure interchaîne Cys538-Cys538.

Chaque dose de 0,5 mL contient 10 µg d'antigène RBD.

La distribution d'un lot de 3 L (équivalent à 60 mg d'antigène) dans des flacons BFS unidoses remplis à 0,5 mL a été réalisée en seulement 6 minutes et 53 secondes, illustrant l'efficacité du procédé.

Plusieurs approches analytiques complémentaires ont été utilisées aux différentes étapes du processus (Table 1).

A) Analyse par chromatographie d'exclusion stérique (SEC)

La chromatographie d'exclusion stérique a été utilisée pour évaluer la taille et l'homogénéité de la protéine en solution. Les

profils obtenus aux différents temps de prélèvement (T0, T1, T2, T3) sont similaires, avec des temps de rétention (Rt) compris entre 27,5 et 27,9 minutes. Le pic du monomère est prédominant dans tous les cas, sans détection de fragmentation ni de formation d'agrégats. Ces résultats indiquent que la structure de la protéine reste stable tout au long du procédé BFS.

B) Analyse SDS-PAGE sur gel à 15 %

La migration sur gel SDS-PAGE, permettant d'estimer la masse moléculaire apparente des protéines, montre des bandes identiques (~30–31 kDa) aux différentes phases de la production (début, milieu, fin). Aucune dégradation ni agrégation n'est observée, confirmant la stabilité de la protéine lors du remplissage en BFS.

C) Stabilité thermique par Nano-DSF et analyse du profil de glycosylation

La stabilité tridimensionnelle de la protéine a été étudiée à l'aide de deux approches complémentaires : la Nano-Differential Scanning Fluorimetry (Nano-DSF) et la spectrométrie de masse (LC-MS) après réduction et déglycosylation enzymatique par PNGaseF.

L'analyse Nano-DSF permet de mesurer la température de dépliement de la molécule (T_{ma}) via les variations de fluorescence intrinsèque. Les profils de dépliement (dérivées premières du ratio de fluorescence) pour les quatre échantillons (T0, T1, T2, T3) sont superposables, avec les températures suivantes :

- T0 : 51,9 ± 0,14 °C
- T1 : 51,8 ± 0,16 °C
- T2 : 52,4 ± 0,05 °C
- T3 : 52,2 ± 0,01 °C

Ces résultats confirment l'absence d'effet du procédé BFS sur la stabilité thermique de l'antigène.

La spectrométrie de masse (LC-MS) après réduction et déglycosylation enzymatique (PNGaseF) : les spectres déconvolués des échantillons T0 et T3 montrent des glycoformes identiques, incluant Hex, HexNAc et NeuAc. Les faibles écarts entre les masses observées et théoriques confirment la stabilité du profil de glycosylation.

Aucun impact du procédé BFS sur la structure du vaccin sous-unitaire n'a été observé :

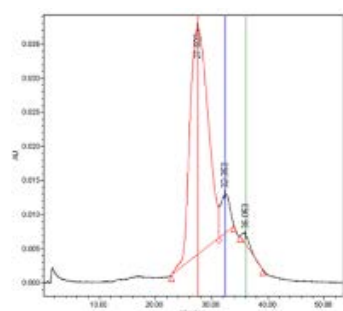
- Les caractéristiques biochimiques sont intégralement conservées.
- L'activité fonctionnelle (non montrée ici) est également préservée.

Vers une compatibilité avec les vaccins à ARNm

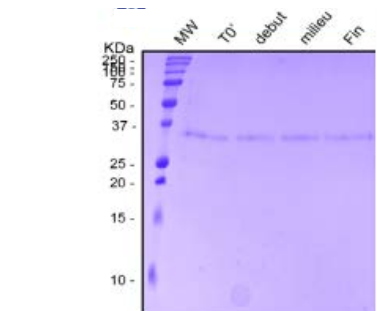
Les applications aux vaccins à ARNm, bien que non encore validées à grande échelle via BFS, laissent entrevoir un

↓ Table 1 : Résultats analytiques aux différentes étapes du procédé BFS : T0 = avant remplissage, T1 = début de lot, T2 = milieu de lot, T3 = fin de lot. ND : non déterminé.

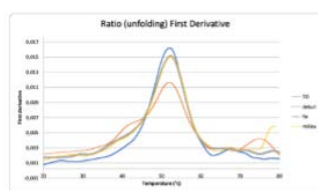
Échantillons	SEC : Temps de rétention (min)	SDS-PAGE : Poids moléculaire (kDa)	DSF : T _{ma} (°C)	Spectrométrie de masse : Pic principal (Da)
T0	27,5	31	51,9 ± 0,14	27014,6
Début de lot (T1)	27,5	30	51,8 ± 0,16	N/D
Milieu de lot (T2)	27,9	30	52,4 ± 0,05	N/D
Fin de lot (T3)	27,8	30	52,2 ± 0,01	27014,7



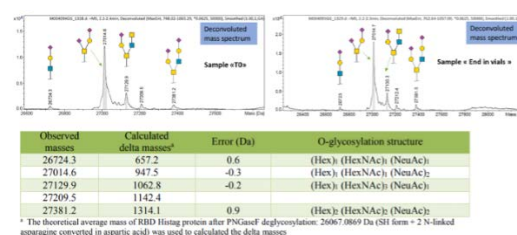
↑ Figure A : Résultat de la SEC sur les échantillons



↑ Figure B : Résultats du gel SDS-PAGE démontrant la stabilité de la bande protéique



↑ Figure C : Résultats Nano-DSF



↑ Figure D : Profils LC-MS démontrant la stabilité de la masse du RBD

potentiel prometteur. Des travaux préliminaires sur certains ARNm (notamment dans le cas de vaccins expérimentaux contre la rage) ont montré une stabilité thermique jusqu'à 70°C sur trois mois. Sachant que le BFS maintient l'ARNm en deçà de 40°C, son utilisation pourrait être élargie, sous réserve de tests complémentaires. Des recherches supplémentaires restent nécessaires pour valider cette compatibilité à grande échelle.

Chaîne du froid : résistance à la congélation

La robustesse des flacons en PEBD a également été validée dans des conditions extrêmes de stockage : trois cycles de congélation/décongélation à -80°C ont confirmé l'absence de changement significatif en termes de propriétés mécaniques ou chimiques. Ces résultats ont été obtenus via :

- Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)
- Spectroscopie FTIR

- Analyse mécanique dynamique (DMA)

- Microscopie et indice de fluidité

Grâce à la maîtrise de la température, la technologie BFS s'impose désormais comme une solution de remplissage fiable pour les médicaments thermosensibles. Son efficacité, sa vitesse et sa capacité à s'adapter aux chaînes du froid en font un outil stratégique, notamment dans un contexte de production de vaccins à grande échelle ou de rupture de stocks de flacons en verre.

Comme le souligne Alexandre Fontayne, directeur scientifique des produits biologiques chez Unither : Ces avancées ouvrent la voie à "l'utilisation de cette technologie pour le stockage et l'administration de produits biologiques sous forme d'unidoses – qu'il s'agisse de vaccins, d'anticorps, de facteurs de coagulation ou de traitements comme les agonistes GLP-1."

Une technologie pensée pour l'usage terrain et l'équité en santé

Au-delà de l'aspect technique, la technologie Blow-Fill-Seal dans l'application d'administration de biologiques incarne une véritable approche patient-centric en facilitant l'accès, l'administration et la sécurité des traitements :

- Simplicité d'administration : le geste d'injection avec l'unidose est opéré par une seule pression pour délivrer la dose de médicament, le tout sans manipulation complexe. Cette facilité d'utilisation permet à la technologie BFS de s'adapter à l'auto-administration, à des situations où les ressources en personnels de santé sont limitées, ou encore en cas de formation médicale insuffisante.
- Retours positifs des professionnels de santé : Une étude menée en 2021 par Unither auprès de 427 professionnels de santé en France, au Royaume-Uni et en Italie (médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers) met en évidence une perception positive du dispositif Euroject®. Jugé innovant par 80 % des répondants, il est également reconnu pour sa facilité d'utilisation (74 %) et de stockage (73 %). Les professionnels soulignent un gain de temps significatif (73 %) ainsi que la simplicité de la préparation — ouverture de la dose, fixation de l'aiguille — et de l'administration, possible en une seule pression pour 0,5 mL. Cette facilité d'usage en fait un outil adapté à une large variété de contextes cliniques.
- Accessibilité et sécurité en zones sensibles : la robustesse des ampoules en plastique (pas de casse comparé au verre), leur légèreté et leur format compact sont adaptés aux campagnes de vaccination, les contextes humanitaires ou les soins ambulatoires. Le faible risque de contamination croisée et le conditionnement stérile garantissent une sécurité maximale pour les patients et les praticiens de santé qui accomplissent les gestes médicaux.
- Amélioration de l'observance : l'utilisation d'unidoses prêtes à l'emploi, sans conservateurs et dotées d'un design ergonomique, facilite le traitement quotidien et favorise la régularité des prises, pour les enfants ou les personnes âgées.

Ce dispositif, centré sur l'utilisateur final — qu'il s'agisse d'un professionnel de santé ou d'un patient —, est simple, sécurisé et favorise l'équité d'accès.

Applicables à diverses aires thérapeutiques, pour des solutions centrées sur le patient

Grâce à son attribut stérile, la technologie BFS est déployée dans plusieurs aires thérapeutiques :

Ophtalmologie

- Glaucome : collyres contenant des principes actifs tels que le Timolol et les prostaglandines et analogues, utilisés pour abaisser la pression intraoculaire.
- Syndrome de l'œil sec : larmes artificielles sans conservateur à base de Hyaluronate de sodium et de Carboxyméthylcellulose, destinées à la lubrification de la surface oculaire.
- Conjonctivite allergique : collyres contenant des antihistaminiques tels que le Kétotifène et l'Olopatadine, utilisés pour le traitement symptomatique.
- Conjonctivite bactérienne : collyres à base d'antibiotiques tels que la Ciprofloxacine et la Tobramycine, utilisés pour le traitement des infections d'origine bactérienne.
- Affections post-chirurgicales et inflammatoires : collyres contenant des corticoïdes tels que l'hydrocortisone et la Dexaméthasone, indiqués pour le contrôle de la réponse inflammatoire.

ORL (Oto-Rhino-Laryngologie)

- Hygiène nasale et sinusale : sérum physiologique en unidoses stériles pour le lavage et l'hydratation des fosses nasales, utilisé dans le cadre de pathologies telles que la rhinite et la sinusite.
- Soins pédiatriques : sérum physiologique stérile sans conservateur, utilisé chez les nourrissons et jeunes enfants pour la décongestion nasale et l'élimination des sécrétions.

Voies respiratoires

- Asthme : solutions pour nébulisation contenant des bronchodilatateurs et des corticoïdes inhalés, utilisées pour réduire l'inflammation bronchique et la bronchoconstriction.
- Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique (MPOC) : formulations à base de mucolytiques et d'anti-infectieux administrées par voie inhalée, utilisées pour faciliter l'expectoration et prévenir les infections.
- Mucoviscidose : solutions pour nébulisation contenant des antibiotiques et des vasodilatateurs, utilisées dans la prise en charge des infections respiratoires chroniques.

BFS et durabilité

Circularité et mono-matériaux

L'usage du polyéthylène basse densité (PEBD) s'inscrit dans le mouvement vers une production durable. Ce mono-matériau, absent d'additifs problématiques telles que les plastifiants ou le bisphénol, est simple à recycler alors qu'il garde sa souplesse et sa résistance. L'impact environnemental est résolument atténué par l'absence de verre et de composants métalliques, par la réduction de l'exploitation de ressources naturelles comme le sable dont la consommation globale à travers le monde est de 50 milliards de tonnes par an* et la réduction de la consommation énergétique.

Étude de cas :

Sur le site d'Unither à Gannat (France), les chutes de PEBD en cours de production sont recyclées en boucle fermée sous forme de granulés, diminuant les déchets tout en préservant les propriétés techniques des unités BFS.

Résultats clés de l'initiative d'Unither Industries (Gannat, France) :

1. Réduction de l'empreinte carbone : Le programme de recyclage a permis de réduire les émissions de CO₂ EQ par tonne de PEBD produit de près de deux tiers.
2. Amélioration de la gestion des déchets : L'initiative soutient la stratégie d'économie circulaire d'Unither en transformant les déchets en une ressource réutilisable dans le cycle de production.
3. Amélioration des indicateurs de durabilité : Grâce à l'utilisation de PEBD recyclé, les opérations de Gannat ont vu une réduction des externalités négatives sur plusieurs critères environnementaux, permettant ainsi de s'aligner sur les objectifs de durabilité globaux d'Unither.

Laury Livemont, Responsable du Développement Thérapeutique & Innovation Industrielle, déclare : "Chez Unither, nous avons choisi d'utiliser le PEBD pour nos contenants BFS en raison de ses propriétés uniques, telles que la flexibilité et la résistance chimique, ce qui en fait un choix idéal pour maintenir l'intégrité des produits sur une large plage de températures, notamment pour les produits sensibles tels que les solutions ophtalmiques, les traitements respiratoires et les injectables. De plus, le PEBD est léger, résistant aux chocs et offre d'excellentes propriétés barrières, améliorant la durabilité de nos emballages durant le transport et la maintenance."

Éco-conception et innovation continue

L'éco-conception est dès aujourd'hui intégrée au développement des formats BFS, en optimisant le poids et la quantité de plastique utilisée tout en anticipant leur recyclabilité. L'automatisation des lignes BFS, avec un processus en ligne fermé et continu, réduit les besoins en machines, en énergie et en matériaux annexes, tout en minimisant les déchets liés aux rebuts de production.

Des recherches sont en cours pour intégrer des polymères biosourcés issus de matières renouvelables comme la canne à sucre. L'objectif est de garantir les mêmes performances barrières tout en améliorant encore l'empreinte environnementale du BFS. Cette dynamique s'inscrit dans une stratégie RSE globale, avec un bilan carbone réalisé annuellement sur tous les sites d'Unither et des objectifs de réduction des émissions à l'horizon 2030, en cohérence avec les accords de Paris (COP21). Comme le souligne Alexandre Ivain, notre Chef de Projet RSE : *"Notre vision de l'éco-conception et de la RSE dans l'industrie pharmaceutique permet d'allier innovation et responsabilité."*

La technologie Blow-Fill-Seal (BFS) s'impose comme une réponse concrète aux enjeux de durabilité dans la fabrication pharmaceutique. Elle offre plusieurs avantages clés :

- Réduction des déchets : Le conditionnement des unidoses en système fermé permet de minimiser les pertes de matières premières et de limiter les risques de contamination, réduisant ainsi le gaspillage global sur la ligne de production.
- Recyclabilité des matériaux : Les polymères employés (polyéthylène basse densité, haute densité, polypropylène) sont des monomatériaux entièrement recyclables. Leur homogénéité simplifie la gestion des déchets et favorise l'économie circulaire.
- Efficacité énergétique : L'automatisation complète du processus BFS limite les manipulations humaines et optimise la consommation d'énergie par rapport aux technologies traditionnelles, contribuant ainsi à une empreinte carbone réduite.
- Responsabilité environnementale : De plus en plus d'entreprises intègrent la mesure des émissions carbone dans leurs critères de performance, s'appuyant sur des outils de pilotage pour rationaliser leur usage de l'eau, de l'énergie et des matières premières.

- Formulations durables : Le BFS facilite la production sans conservateurs, particulièrement importante en ophtalmologie.
- Éco-conception intégrée : Le BFS s'inscrit dans une approche de cycle de vie du produit, encourageant l'utilisation de matériaux durables dès la phase de conception et stimulant la collaboration entre R&D, production, qualité et développement durable.

Conclusion : Le BFS, une technologie tournée vers l'avenir

Le procédé Blow-Fill-Seal (BFS) est une technologie de remplissage aseptique entièrement automatisée, utilisée dans l'industrie pharmaceutique depuis plus de 50 ans. Fonctionnant en système fermé, il permet la formation, le remplissage et le scellage des contenants en une seule séquence, sans contact humain. Cette configuration réduit fortement les risques de contamination et garantit la stérilité du produit final.

Le BFS présente plusieurs avantages techniques majeurs puisqu'il élimine le besoin de conservateurs grâce à un conditionnement unidosé hermétique, assure un dosage précis, essentiel pour les médicaments à posologie critique, et permet la fabrication de formats compacts, légers et robustes, adaptés à une utilisation nomade ou ambulatoire.

Son adaptation aux exigences des produits biologiques thermosensibles a été démontrée par des études incluant des vaccins à base de protéines recombinantes. Les résultats montrent que l'intégrité moléculaire, thermique et fonctionnelle des antigènes est conservée tout au long du cycle BFS. Cette capacité ouvre la voie à de nouvelles applications, y compris dans le domaine des vaccins à ARNm, sous réserve de validations complémentaires.

Enfin, le BFS s'intègre dans une démarche de durabilité industrielle. L'utilisation de monomatériaux recyclables comme le polyéthylène basse densité (PEBD), les circuits de recyclage en boucle fermée, ainsi que l'éco-conception des emballages contribuent à réduire l'impact environnemental du procédé.

Ainsi, le BFS combine rigueur scientifique, efficacité industrielle et responsabilité environnementale, répondant aux attentes d'une industrie pharmaceutique en pleine transformation.

Glossaire

BFS	Blow Fill Seal
BP	BottelPack
PEBD	Polyéthylène Basse Densité
FDA	Food and drugs Administration
EMA	European Medicines Agency
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
OTC	Over The Counter
SEC	Size Exclusion Chromatography
SDS-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis
MS	Mass Spectrometry
NANO-DSF	Nano-Differential Scanning Fluorimetry
PNGASEF	Peptide: N-Glycosidase F
LC-MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry
DSC	Differential Scanning Calorimetry
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
DMA	Dynamic Mechanical Analysis
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
MPOC	Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique
ARNM	Acide RiboNucléique messager
ODD	Objectifs de Développement Durable

Références

- Manjari SK, et al. (2016). Vaccine. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.03.082.
- Saxena SK, et al. (2020). VirusDisease. DOI: 10.1007/s13337-020-00568-9.
- Unither Pharmaceuticals. Étude qualitative auprès de 427 professionnels de santé (2021) <https://infos.unither-pharma.com/euroject-study>
- European Biotechnology. Blow-Fill-Seal technology and vaccine delivery (2021) www.european-biotechnology.com/background/blow-fill-seal-technology-and-vaccine-delivery/
- FDA. Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice (2004) <https://www.fda.gov/media/71026/download>
- EMA. Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials (2005) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-plastic-immediate-packaging-materials_en.pdf
- Sheldon EA, et al. (2013). Influenza Other Respir Viruses. DOI: 10.1111/irv.12027.
- Rommelag. coolBFS Technology (2025) rommelag.com/en/technology/blow-fill-seal
- Sharma R, et al. (2023). Vaccines. DOI: 10.3390/vaccines11101587.
- Leonard, La Fabrique de la Cité. Construire avec le sable du désert ? (2025) <https://leonard.vinci.com/finite-construire-avec-le-sable-dudesert/>
- Gavi, the Vaccine Alliance. Technical Note: Blow-Fill-Seal Primary Containers (2020). https://www.gavi.org/sites/default/files/about/market-shaping/Phase-I/3_VIPS%20Phase%20I_Technical%20Note%20Blow%20Fill%20Seal%20Primary%20Containers.pdf
- Patel P, et al. (2024). Journal of Pharmaceutical Sciences. DOI: 10.1016/j.xphs.2023.11.015.
- ANVISA. Resolução RDC nº 111/2016. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sector-regulado/legislacao/medicamentos/2016/resolucao-rdc-no-111-de-15-de-setembro-de-2016.pdf>
- Pharmacopée Européenne. Matériaux et récipients dans la 10e Édition de la Ph. Eur. (2018). <https://urlr.me/n7Jz3s>



First-Gen

Second-Gen

NEXT-GEN

Your journey from LAL to rCR begins here.

As the pioneer in endotoxin detection Associates of Cape Cod, Intl, Inc. (ACC) proudly recognizes and supports the scientific and regulatory validation of recombinant technologies, which offer sustainable alternatives that align with the industry's increasing focus on principled sourcing and environmental responsibility.

With that said, inclusion of recombinant reagents in USP <86> is the beginning of a broader transition. Real-world implementation will require a phased, multi-tiered approach that takes into account several complex variables.

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

PyroSmart®
NEXT GEN Recombinant Cascade
Reagent (rCR)

More Than Recombinant. It's Recombinant Cascade.

Recombinant reagents are not created equal. **Recombinant cascade reagent, rCR**, mimics the entire Limulus amoebocyte lysate (LAL) cascade, which means you can use the same instruments and preparation steps.

**Are You Ready to Take the Journey?
Contact Us for More Information.**

acciuk.co.uk

BFS & SUS.

Key Allies in Preventing Contaminants and Impurities in Bioproduction.

Daphné BRISARD & Clara ESNAULT → MabDesign



In the biopharmaceutical industry, the prevention of microbial contaminants and the control of process-related impurities are critical requirements to ensure patient safety, therapeutic efficacy, and regulatory compliance. As processes become more complex and regulatory expectations intensify, Blow-Fill-Seal (BFS) and Single-Use Systems (SUS) technologies are emerging as key solutions to strengthen risk management. By minimizing potential entry points for contaminants and streamlining production flows, these innovations address the industry's demands for robustness, traceability, and responsiveness.

Indeed, contamination of a production batch can not only compromise drug quality but also result in significant economic losses. BFS and SUS technologies provide advanced technical solutions that significantly reduce both microbiological and chemical risks throughout the manufacturing cycle. Mastering these risks is essential to ensure continuity of industrial operations, protect corporate reputation, and meet increasingly stringent global health authority requirements.

The digitalization of processes, the integration of connected sensors, and the rise of data management in BFS and SUS systems further enhance the ability to detect deviations, alert operators in real-time, and implement immediate corrective actions. Interoperability with Quality Management Systems (QMS) and Manufacturing Execution Systems (MES) contributes to strengthening overall quality assurance.

Global Context of Biopharmaceutical Production

On a global scale, the biopharmaceutical market represents a growing share of pharmaceutical production, with an estimated annual growth rate of 8 to 10%. More than 60% of drugs currently in development are biopharmaceuticals, and this number continues to rise with the expansion of targeted therapies, immunotherapies, and gene and cell therapies.

- In Europe, the United Kingdom, France, and Switzerland lead the way in biopharmaceutical development, with a strong focus on therapeutic antibodies and vaccines (Figure 1). Cities such as Basel, Lyon, and Leuven are renowned for their expertise in bioprocessing. France, notably through its "France Biotech 2030" plan, is actively promoting the establishment of innovative national bioproduction sites. Platforms such as Genopole (Evry), Oncopole (Toulouse), and Bio3 (Tours) are clear examples of this rapidly expanding ecosystem.

- In the United States, the concentration of biotech companies, CMOs (Contract Manufacturing Organizations), and clusters such as Boston-Cambridge reinforces their global leadership. The country benefits from a highly dynamic ecosystem combining cutting-edge academic research, private funding, and public-private partnerships. Companies like Genentech, Amgen, and Moderna play a pivotal role in shaping the market.

- In Asia, China, India, and South Korea are investing heavily in state-of-the-art facilities, particularly for the production of biosimilars, supported by ambitious national policies and increasing R&D investments. Japan, while more discreet, remains a major player in the field of innovative biotherapies.

Due to their complex nature, biopharmaceuticals require extremely controlled production environments. Unlike traditional chemical drugs, the biological variability inherent to the production of recombinant proteins, antibodies, or cells demands heightened rigor in contaminant prevention and process validation. BFS and SUS technologies address a dual challenge: securing products while making processes more flexible and economically viable.

Additionally, the growing trend of outsourcing production activities to CDMOs (Contract Development and Manufacturing Organizations) adds another layer of complexity. The need for a perfectly managed technology transfer, coupled with maintaining consistent quality requirements between the sponsor and the contractor, makes the adoption of safe, traceable, reproducible, and quickly implementable technologies such as BFS and Single-Use Systems essential. These technologies thus become not only production tools but also strategic levers for global industrial strategy.

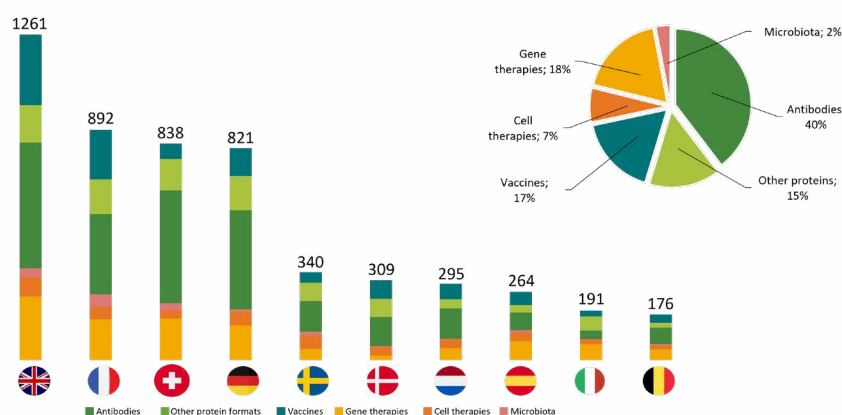
BFS: A High-Potential Aseptic Technology

Blow-Fill-Seal (BFS) is an integrated process that combines container manufacturing, filling, and final sealing within a single machine. This triple-function significantly limits human interventions, a critical point of contamination in traditional processes. Thanks to a closed environment and advanced automation, BFS is ranked among the most reliable aseptic technologies.

BFS lines are capable of producing hundreds of units per minute while maintaining sterility, ensured by ultra-filtered airflows, physical barriers, and regular disinfection cycles. The absence of an open phase between filling and sealing prevents any contact with the external environment.

Moreover, BFS technologies have evolved to handle more sensitive products. The plastic materials used (often polyethylene or polypropylene) are compatible with a wide range of formulations, including solutions containing proteins or biological agents. Some systems incorporate barrier isolator modules to meet the highest sterility standards, particularly for injectable and pediatric products.

BFS's adaptability to small batch production is also a significant asset in the era of personalized medicine. Combined with adjustable dosing systems and flexible programming, it allows for quick format changes without compromising product safety.



↑ Figure 1 : Biotherapies in Development in Europe. Ranking by Country and by Type of Biopharmaceuticals. Source: GlobalData, April 2025, and analysis by MabDesign.

Single-Use Systems (SUS): Enhanced Flexibility, Safety, and Efficiency

Single-Use Systems (SUS) have become an industry standard over the past two decades, especially in the field of biologics. They enable the design of flexible, modular, and easily reconfigurable production chains, which is particularly suitable for new formats of personalized and low-volume medicines. A typical single-use system includes disposable cell culture bags, pre-sterilized tubing and connectors, filters, harvest containers, and sometimes even complete disposable bioreactors. All components are assembled in a controlled environment, gamma-irradiated for sterilization, and delivered ready for use.

Using these systems eliminates the need for cleaning and sterilization cycles, known as Clean-in-Place/Sterilization-in-Place (CIP/SIP), reduces the risk of cross-contamination, and significantly shortens batch changeover times. These standardized components serve bioproduction needs efficiently.

The integration of SUS into both upstream and downstream processes is now common. In upstream processes, SUS are used for cell culture, fermentation, and fluid transfer. In downstream processes, they are integrated into clarification, sterile filtration, chromatography, and aseptic filling stages. The adoption of Single-Use Systems is particularly beneficial for companies operating in multiproduct environments, as it enables great flexibility and optimized risk management. It also facilitates rapid process scaling during clinical development phases without requiring heavy investment in fixed equipment.

However, while these components provide enhanced safety and standardization, they also raise sustainability and environmental concerns. One challenge associated with SUS is the management of plastic waste. In response, several manufacturers and industry partners have developed recycling or energy recovery solutions. Compared to traditional processes, the single-use approach may present a more favorable carbon footprint thanks to reduced water, energy, and cleaning chemical consumption.

The adoption of Single-Use Technologies in bioproduction fully aligns with environmental objectives set by European and French regulatory frameworks, such as the National Low-Carbon Strategy (SNBC) and the Greenhouse Gas Emissions Report (BEGES). By significantly reducing water, cleaning chemicals,

energy use, and validation times, SUS help limit the overall carbon footprint of biopharmaceutical processes. They also contribute to better flow traceability and simplify production chains, thereby facilitating environmental data collection and compliance with new reporting requirements (scopes 1, 2, and partially 3). Thus, they emerge as effective tools for decarbonization and sustainable optimization in bioproduction.

Contaminants and Impurities: Understanding and Control in Biopharmaceutical Development

As we have seen, SUS and BFS are technologies that help reduce contaminants and impurities. The presence of contaminants and impurities during the development of a biopharmaceutical is a critical risk that must be meticulously controlled. It is crucial to understand their nature, origin, and associated risks.

A contaminant is any unintended foreign substance or agent introduced into the product. There are several types:

- **Microbial contaminants** such as bacteria, yeasts, molds, mycoplasmas, or viruses;
- **Chemical contaminants** such as solvent residues, detergents, or lubricants;
- **Physical contaminants** such as plastic particles, glass shards, or textile fibers.

An impurity is a substance present in the finished product, originating either from raw materials or generated during the process. Impurities can be:

- **Product-related** (e.g., aggregated forms of a therapeutic protein);
- **Process-related** (e.g., residual Protein A, host cell DNA).

These contaminants and impurities pose risks to patients. They can induce severe immune reactions (anaphylactic shock, non-specific immune system activation), cause acute or chronic toxicities, or reduce/alter the therapeutic efficacy of the biopharmaceutical.

Risk management therefore relies on a thorough understanding of the processes, rigorous qualification of raw materials, and strict application of Good Manufacturing Practices (GMP).

There are strategies for preventing, detecting, and eliminating contaminants and impurities. Analytical tools have been developed to detect, quantify, and characterize them. These tests, specific to the nature of the contaminant or impu-

urity, are implemented throughout the biopharmaceutical production process up to batch release.

- **Chemical impurity detection** involves tests such as HPLC, UPLC, and LC-MS/MS.
- **Host Cell Proteins (HCP) and residual DNA** are monitored through ELISA, Western blot, and quantitative PCR assays.
- **Viral contaminants** are detected through a panel of methods, including electron microscopy, reverse transcriptase assays, NGS, and antibody production assays.

Continuous monitoring of the production environment is essential to control contaminants and impurities. This includes:

- Airborne particle counting;
- Surface microbiological controls;
- Monitoring of bioburden and endotoxins in intermediate solutions;
- Use of High-Efficiency Particulate Air (HEPA) filtration systems;
- Implementation of validated cleaning procedures;
- Operation in classified areas (ISO 5 to ISO 8).

In Summary

In the face of the increasing complexity of biological processes, mastering contaminants and impurities has become a central strategic issue for the biopharmaceutical industry. Product quality, patient safety, and regulatory compliance directly depend on it. In this context, Blow-Fill-Seal (BFS) and Single-Use Systems (SUS) technologies emerge as major drivers of industrial transformation, offering concrete, agile, and robust solutions to the current and future challenges of the sector.

Their ability to reduce critical contamination points, improve traceability, and limit human interactions in sterile environments represents a major advancement in process security. From a techno-economic standpoint, their adoption leads to a significant reduction in operational and investment costs, particularly by eliminating cleaning steps, enabling flexible batch changes, and speeding up time-to-production. These advantages result in increased productivity and greater industrial responsiveness, which are essential as development cycles become ever shorter.

The growing integration of these technologies into the production of monoclonal antibodies, complex biomedicines, and Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) illustrates their relevance, both

for large-scale manufacturing and for small, personalized batches. Furthermore, their compatibility with current environmental requirements—through carbon footprint reduction and resource optimization—aligns perfectly with the sustainability strategies mandated by new European regulatory frameworks.

Finally, their effectiveness is enhanced when combined with digital tools, Quality Management Systems (QMS), Manufacturing Execution Systems (MES), and advanced analytical platforms. It is within this integrated approach that BFS and SUS technologies fully establish their legitimacy: as technological pillars of a modern, safe, sustainable, and future-oriented biomanufacturing industry.

Glossary

BFS	Blow Fill Seal
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
BFS	Blow-Fill-Seal
CDMO	Contract Development and Manufacturing Organization
CIP/SIP	Cleaning-In-Place / Sterilization-In-Place
CIP	Clean-in-place
CMO	Contract Manufacturing Organization
DNA	Deoxyribonucleic Acid
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GMP	Good Manufacturing Practices
HCP	Host Cell Proteins
HEPA	High Efficiency Particulate Air
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICH	International Council for Harmonisation
MES	Manufacturing Execution System
NGS	Next-Generation Sequencing
PCR	Polymerase Chain Reaction
QMS	Quality Management System
SIP	Sterilization-in-place
SUS	Single-Use System
UPLC	Ultra Performance Liquid Chromatography
USP	United States Pharmacopeia

References

1. ICH Q5A(R1), Q5D, Q6B – Guidelines for the Quality of Biotechnological Products
2. Eudralex Volume 4 – EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use
3. USP <1045> Biologics, <1071> Rapid Microbiological Methods
4. European Pharmacopoeia – Chapters 5.1.6, 5.2.12, 6.2.1
5. PDA Technical Reports (TR 26, TR 60, TR 66) on Single-Use Technologies and Contamination Control
6. Scientific publications from PubMed on the prevention of contaminants and impurities in biopharmaceutical processes (e.g., "Risk-based approaches for microbial control", "Evaluation of viral clearance strategies in downstream processing")
7. Directive (EU) 2022/2464 of the European Parliament and Council of December 14, 2022, on corporate sustainability reporting (CSRD)
8. European Commission's "Fit for 55" legislative package
9. National Low-Carbon Strategy (SNBC) – French Ministry of Ecological Transition
10. French Environmental Code, Articles L229-25 to L229-27 regarding GHG emissions reporting
11. Pharmaceutical Industry Decarbonization Roadmap – French Ministry for the Economy and Finance
12. "The Importance of Managing the Weight of Pharmaceutical Containers Made by BFS," La Vague No. 46, June 2015
13. "Industrial Challenges of Widespread Adoption of Single-Use Systems (SUS)," La Vague No. 58, July 2018



Spécialistes des Solutions Single-Use pour le transfert de fluides en production biopharmaceutique

- ✓ Une gamme complète de produits à Usage Unique pour toutes vos applications critiques.
- ✓ Assemblages sur-mesure à Usage Unique selon vos exigences spécifiques.

aseptic-group.com



30 ans d'expertise
technique



Indépendance dans
le choix des composants



Certification
ISO 13485:2016



Salle de production
ISO 7



Support
réglementaire

BFS.

Choosing the right vial: packaging sterile drug products with foresight.

Yves BUELENS & Christophe SCHWOEHRER → Recipharm



Effective drug product development demands meticulous container selection. This choice is significant, impacting a drug's stability, safety, efficacy, commercial viability, and patient acceptance. For biologics, frequently at the forefront of therapeutic innovation, injectable administration is often necessary due to inherent instability and susceptibility to degradation within the gastrointestinal tract. These complex molecular structures respond sensitively to environmental factors, including temperature, light, and packaging material interaction. Such formulations necessitate rigorous sterile manufacturing and filling processes to prevent microbial contamination.

Glossary

BFS	Blow Fill Seal
CCI	Container closure integrity
CDMO	Contract development and manufacturing organisation
E&L	Extractables and leachables
EMA	European Medicines Agency
GMP	Good manufacturing practices
cGMP	Current Good Manufacturing Practices
HEPA	High-efficiency particulate air
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
PE	Polyethylene
PFS	Pre-filled syringes
PP	Polypropylene
SIP	Sterilisation in place

The pharmaceutical packaging landscape constantly evolves, offering a growing array of options beyond traditional glass vials, each with distinct advantages. Selecting the optimal container early in a biologic's development, alongside a planned manufacturing strategy, is crucial. This foresight helps circumvent costly delays, reformulations, and regulatory hurdles.

The final form factor: navigating injectable choices

Selecting a drug's final fill form is a complex, multifaceted decision. It is influenced by interconnected factors:

- The specific biologic modality (e.g., monoclonal antibody, gene therapy, vaccine),
- The intended route of administration (intravenous, subcutaneous, intramuscular),
- Formulation compatibility with chosen materials,
- End-user or patient preferences.

Given their intrinsic instability, biologics require careful handling throughout the entire manufacturing and packaging pipeline, from upstream processing to final fill, finish, and distribution. Recent advancements in container technologies, particularly pre-filled syringes (PFS) and blow-fill-seal (BFS), fundamentally reshape fill form selection, moving the industry beyond reliance on historical precedents toward innovative, patient-centric solutions.

Beyond glass: the plastic advantage – a deeper analysis

Glass has long dominated pharmaceutical packaging, but alternative materials are joining it on the market. While glass vials remain essential for certain presentations and legacy products, the rise of PFS and BFS technologies signals a shift toward plastic-based solutions. This transition is driven by improved safety, cost-efficiency, design flexibility, and emerging sustainability goals.

Vials, typically borosilicate glass, are established, versatile containers. They are straightforward to fill on aseptic lines and are chemically compatible with many biologic formulations. Useful in early-stage clinical trials due to smaller batch sizes and flexibility, their multi-dose capacity offers convenience but may necessitate preservatives and carries a higher contamination risk with repeated access. Despite their widespread use, glass vials are susceptible to breakage during ship-

ping and handling. Glass delamination – where microscopic glass flakes shed into the drug product – remains a concern for sensitive biologics, potentially affecting product quality and patient safety.

PFS, made from glass or advanced polymers, represents a significant patient care advancement. They enhance dosing accuracy, minimise product waste, and simplify patient self-administration. These attributes suit high-value products requiring precise dosing and commercial-scale applications where patient adherence and convenience are key. Their user-friendly design often incorporates safety features to prevent needle-stick injuries, and their inherent precision improves patient outcomes and therapy adherence. Polymer PFS are gaining traction due to their enhanced robustness over glass, reducing breakage risk and particulate generation. The comparison of the rejection rate for breaks/cracks shows that for glass PFS, it is between 0.1 and 0.5% (risk during filling/handling), whereas for polymer PFS, it is close to 0% (very rare due to the strength of the material).

The shift to plastic containers in pharmaceutical packaging is driven by both clinical and logistical advantages. Plastic materials are significantly less prone to breakage than glass, enhancing product safety during transit, storage, and administration, thereby substantially reducing costly product loss from container integrity failures. Plastic's inherent resilience also reduces handling damage, a notable benefit in clinical settings, emergency situations, and for patient self-administration.

Furthermore, plastic materials inherently minimise particulate contamination. Unlike glass, which can delaminate, pharmaceutical-grade plastics are largely inert and do not exhibit this phenomenon. This is a paramount concern for injectable medicines, as particulates, even if sterile, can trigger adverse reactions or block delivery devices.

Plastic also offers significant design flexibility. Unlike glass moulding's rigid limitations, plastics can be engineered into diverse shapes, sizes, and functionalities. This allows for customisation that improves ergonomic handling, facilitates specific drug delivery mechanisms, or incorporates unique branding elements. Creating integrated components, such as caps or twist-off closures, in a single moulding process can also streamline manufacturing and reduce complexity.

Regarding sustainability, while plastics have an environmental footprint, their lighter weight compared to glass can reduce transportation costs and associated carbon emissions. Reduced break-

age also contributes to less waste in the supply chain. Ongoing research into bio-based and recycled pharmaceutical-grade plastics promises to further enhance their environmental credentials.

Blow-fill-seal: the benefit of integrated aseptic manufacturing

BFS technology represents an alternative automated fill-finish process where plastic ampoules are simultaneously formed, filled with the drug product, and then sealed within a single, continuous, highly integrated operation. This advanced technology can be utilised for the aseptic filling of diverse products, including ophthalmic solutions, injectable medications, and, increasingly, vaccines. BFS offers an array of advantages, making it an attractive option for sterile drug products, particularly those required in high volumes or with specific safety requirements.

Fully aseptic processing: The intrinsic design of the BFS process ensures an exceptionally low risk of contamination, distinguishing it from conventional aseptic filling lines. In traditional methods, pre-formed containers are separately sterilised, then transferred to a sterile filling environment, involving multiple steps and exposures. In contrast, a BFS machine works as a closed system and operates with a molten plastic parison extruded directly into a mould within the machine's sterile zone. The container is formed by blowing sterile air, immediately filled with the sterile drug product, and then hermetically sealed, all within seconds in a highly controlled, contained, and often ISO Class 5 (Class 100)/Grade A environment. This prevents any human intervention in and near the critical zone, eliminates container pre-sterilisation and subsequent handling, and significantly reduces the potential for microbial ingress. The air used for blowing and product transfer is supplied by 0.22µm hydrophobic filters that have been exposed to steam during an automated sterilisation in place (SIP) sequence. This ensures the air is sterile and provides a robust barrier against contamination. This "Form-Fill-Seal" in one machine significantly simplifies the aseptic chain.

Significantly reduced breakage risk: Plastic containers produced via BFS are inherently less susceptible to breakage compared to glass. In Blow fill Seal, for well-controlled lines in operation, the overall reject rate for leaks is below 0.5%. This resilience is a major advantage across the entire supply

chain, from the manufacturing plant to the point of administration. It directly translates to enhanced product safety during high-speed manufacturing, bulk transportation, storage, and ultimately, during preparation and administration by healthcare professionals or patients. The result is a substantial reduction in costly product loss due to container integrity failures. The inherent flexibility and shatter-resistance of plastic also mean less risk of damage from accidental drops or impacts, a major benefit in busy clinical settings, emergency situations, and for patient self-administration. This robustness also makes BFS ideal for viscous products that might stress glass containers during filling or delivery.

Economic efficiency at scale: BFS technology enables efficient, high-volume filling, leading to a notably lower cost per unit compared to traditional aseptic filling methods. This cost-effectiveness stems from several factors: the raw material (pharmaceutical-grade plastic resin) is often less expensive than glass; the integrated nature of the process reduces the need for multiple machines and associated maintenance; labour costs are lower due to automation; and the elimination of separate container washing, sterilisation, and transfer steps simplifies the overall manufacturing footprint. This makes BFS particularly beneficial for products requiring large-scale, consistent production, such as generic sterile solutions, ophthalmic products, or mass vaccination campaigns where volume and cost-efficiency are critical. High output rates per machine further contribute to economies of scale.

Precision and waste minimisation for single doses: BFS containers are ideally suited for single-dose applications. This provides several benefits: it ensures patients receive the precise amount of medication, eliminating guesswork for patients self-administering or the need for partial withdrawals from multi-dose vials. This precision also significantly minimises the waste of valuable, often costly, medications that can occur with multi-dose vials, where residual drug might be discarded after a single use or due to expiration. The single-dose format also frequently eliminates the need for antimicrobial preservatives in formulations, which can be advantageous for patient safety, particularly for ophthalmic solutions or sensitive injectable biologics where excipient minimisation is desired. This also simplifies formulation development.

Reduced extractables and leachables (E&L) profile: While all container materials have the potential for extractables

and leachables, the specific grades of polyethylene (PE) and polypropylene (PP) used in BFS are often chosen for their inertness and low interaction with drug products. These materials are carefully selected and tested to ensure they do not leach harmful or reactive substances into the formulation. This can be a significant advantage, especially for sensitive biologic formulations highly susceptible to aggregation or degradation from trace amounts of certain compounds. The BFS process itself, being closed and rapid, limits the duration of contact between the molten plastic and the drug product, further mitigating E&L concerns compared to longer-term storage in traditional plastic containers. In addition, BFS significantly reduces the number of components in contact with a product, compared with a multidose format - which may feature a separate closure and container. This helps minimise E&L risk.

Tamper-evidence and security: BFS containers inherently offer strong tamper-evident features as embossing or laser engraving on each vial. The hermetic seal formed during the process is difficult to break without visible evidence, providing an immediate indication if the product has been compromised. This enhances patient safety and product security in the supply chain.

A real-world application: BFS in vaccine production

The utility and versatility of BFS technology for complex and sensitive biologics were demonstrated in a living attenuated oral vaccine project. This undertaking presented several significant challenges that highlighted BFS strengths: the necessity for stringent product cost management due to anticipated large-scale production, the crucial need to mitigate biological risks associated with handling live attenuated viral material, and the requirement for precise temperature control throughout the entire production cycle.

The experience gained from this project yielded critical learnings for future BFS applications: the importance of utilising the *actual product* (or a high-fidelity surrogate) for process testing and validation to optimise filling parameters and ensure product integrity; a focus on maximising yield from the valuable bulk drug substance to ensure cost-effectiveness and sufficient supply; and the necessity of meticulously managing temperature fluctuations and cold chain integrity, given the temperature sensitivity of the vaccine. For this vaccine project, the inherently aseptic nature of BFS, coupled with its proven reduced breakage risk during high-speed

manufacturing and transportation, and its cost-effectiveness for high-volume production, proved instrumental in overcoming these challenges and ensuring a successful outcome for a sensitive and globally significant product. The ability to produce stable, single-dose units further streamlined distribution and administration.

Holistic considerations: beyond the container itself – a comprehensive overview

Beyond the critical choice of the primary container, several other inter-related factors demand close attention throughout biologic development and manufacturing. These elements are intricately linked to container selection and overall product quality:

Stability and product longevity: Maintaining the biophysical and chemical stability of biologics is paramount for their safety and efficacy throughout their defined shelf life. Precise temperature control, often in a cold chain (2-8°C) or even ultra-low temperature (e.g., -80°C) environment, is universally crucial for their integrity. The chosen container must be compatible with these storage conditions and protect the delicate biologic from environmental stressors.

The integrity of fill and finish processes: The aseptic fill and finish process requires diligent attention to detail to mitigate risks that can compromise product quality and patient safety. These include:

- Foreign particle contamination: The presence of visible or sub-visible particles (e.g., glass shards, fibres, rubber stoppers, insoluble drug aggregates) can lead to adverse patient reactions or regulatory issues. Strict environmental controls, material selection, and process design minimise this. BFS, by its closed and integrated nature, significantly reduces environmental particle ingress.
- Silicone concerns: Silicone oil is commonly used as a lubricant for glass pre-filled syringes and stoppers to ensure smooth plunger movement and good container closure integrity. However, silicone can interact with sensitive biologics, potentially causing protein aggregation or particle formation. For some biologics, low-silicone or silicone-free options, including polymer-based syringes or BFS containers, may be preferred or necessary.
- Oxidative stress: Oxygen ingress can lead to oxidation of susceptible amino acid residues within biologic molecules, causing degradation and

activity loss. The container's oxygen barrier properties and headspace oxygen levels during filling are critical. Certain plastic materials used in BFS offer good oxygen barrier properties, and the rapid, closed nature of the process can minimise air exposure. A pouched application around the dose for sensitive products can also be used to further reduce exposure risk.

- Extractables and leachables (E&L): Compounds leaching from the container or closure system into the drug product can impact its stability, safety, and efficacy. Rigorous E&L studies assess the compatibility between the drug product and all primary packaging components over the product's shelf life. The selection of medical-grade plastics with well-characterised E&L profiles is paramount for BFS containers.
- Container closure integrity (CCI): Ensuring a robust, hermetic seal is fundamental to maintaining sterility and preventing product degradation. Comprehensive CCI testing methods (e.g., vacuum decay, helium leak detection, dye ingress) validate the integrity of the sealed container throughout its shelf life. BFS containers, with their fused plastic seal, are inherently designed for excellent CCI.

Regulatory pathways and compliance:

The chosen container and manufacturing process must align seamlessly with global regulatory requirements, including those from agencies like the European Medicines Agency (EMA) and the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) in the UK. This involves demonstrating product stability and safety, and providing extensive documentation on container materials, manufacturing processes, and quality control measures. Rigorous testing for container closure integrity, comprehensive stability studies, and strict compliance with pharmacopoeial standards (e.g., European Pharmacopoeia) and Current Good Manufacturing Practices (cGMP) are non-negotiable. The validation of the BFS process isn't more complex than glass or other PFS technology but requires a complex undertaking, requiring robust studies on aseptic performance, sterilisation parameters, and container integrity.

Supply chain and logistics: Container choice impacts the entire supply chain. Lighter plastic containers can reduce shipping costs and carbon footprint. The robustness of plastic also means less damage in transit, important for products shipped globally.

Looking ahead: navigating future trends with expert partnership

In the evolving landscape of sterile drug product packaging, future trends are driven by patient needs and sustainability. As biologics proliferate, demand for user-friendly, convenient administration methods grows, pushing innovations like PFS and subcutaneous delivery devices. The industry also prioritises greener packaging solutions, reducing material usage and exploring smart technologies for enhanced safety and supply chain integrity. BFS (Better Faster and Sustainable) is the perfect technology to combine these matters

Navigating these complexities requires expert collaboration. Partnering with a contract development and manufacturing organisation (CDMO) experienced in biologics is essential. A capable CDMO offers crucial services, including early feasibility studies, robust analytical support, process optimisation, and regulatory guidance. This strategic collaboration ensures the selection of the right container, leading to compliant products that safely and effectively reach patients, ultimately driving market success.



SOLUTION DE CONGÉLATION ET DÉCONGÉLATION

- Congélation et décongélation à vitesse contrôlée de produits biopharmaceutiques dans des systèmes à usage unique (par exemple, sacs, bouteilles, conteneurs, etc.)
- Plage de température de -110 °C à +40 °C
- Application rapide et homogène de congélation et de décongélation
- Traitement jusqu'à 300 litres par lot



**HOF PHARMA
BLAST FREEZER**

HOF FTU PHARMA



HOF-SONDERANLAGEN.COM

Combination Products.

Combination Products in the United States and European Union: Differences and proposed strategy to prepare common CTD Quality Module 3.

Marine JOLY-BATTAGLINI → Pharmdev-Consulting



Recent years have been marked by a high increase in the number of marketed injectable products due to the strong development of biological and biotechnological products.

This led to an important expansion of combination products to facilitate administration of the products to patients. Guidance's to help build the marketing authorization dossiers both in the United States (US) and the European Union (EU) (our regions of interests for this article) exist since some years now and are globally harmonized in terms of the expected content of information.

However, differences exist in the terminology used as well as in terms of format and location of the information in the dossier due to different marketing authorization pathway.

Only integral products according to the European Medicines Agency (EMA) definition or a combination product with a primary mode of action induce by a drug or a biologic according to the Food and Drug Administration (FDA) will be in the scope of this article.

Regarding the regulatory factors involved for both regions, the main guidelines as well as the terminology will be further detailed.

The main differences between the American and European approaches will be displayed and a strategy to circumvent these differences will be proposed.

1. What is the landscape for Combination Products in the US and EU?

a. Who regulates Combination Products?

This is probably one of the main differences between the US and EU. While in the US a combination product is fully regulated by FDA (with the support of different centers), in Europe two different and independent entities are involved. The main actors for both regions are mentioned in [Table 1](#).

b. What are the main regulatory texts to consider?

In the US, two main guidelines can be mentioned:

- eCTD Technical Conformance Guide,
- Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products.

In addition to these guidelines, the 21CFR Part 3, 4, 211, and 820 should be considered.

In the EU, there is mainly one guideline (Guideline on quality documentation for medicinal products when used with a medical device) that could be seen as an equivalent of the FDA's eCTD Technical Conformance Guide.

Additionally, the Medical Device Regulation, the Directive 2001/83/EC as well as the Questions & Answers for applicants, marketing authorisation holders of medicinal products and notified bodies with respect to the implementation of the Medical Devices and In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulations ((EU) 2017/745 and (EU) 2017/746) should also be mentioned.

↓ [Table 1 : The Main Actors in the US and EU Regulating Combination Products](#)

	European Union	United States
Drug (or Biological)/ Medicinal Product	EMA National Health Authority (NHA)	FDA : CDER, CBER
Device/ Medical Device	Notified Bodies (NB)	FDA : CDRH
Combination products	EMA or NHA NB	FDA : CDER or CBER and CDRH

c. How is a Combination Product defined?

The definition proposed by FDA in the cGMP Requirements for Combination Products Guideline is based on 21CFR Part 3 and is defined as follows: "a product composed of two or more different types of medical products (i.e. a combination of a drug, device, and/or a biological product with one another)".

Whereas the EMA defines in the guideline on combination products a "Drug-Device Combination Product (DDC) as a medicinal product with integral and/or non-integral medical device/ device component(s) necessary for administration, correct dosing or use of the medicinal product".

From the definitions of a combination product proposed by the FDA and the EMA, it seems that the definition use by FDA is broader than the one presented by EMA.

2. What are the main differences between the US and EU for a Combination Product?

As mentioned in the previous section, one of the main differences between the US and EU is the submission pathway (see [Table 1](#)).

While in the US everything lies with the FDA, and one submission is needed, in the EU, two completely separated entities (a Notified Body and the EMA or a National Health Authority) review different parts of the dossier which leads to a submission in two steps.

In addition to the differences in terms of procedures, differences in the terminology used can also be noted.

Indeed, in the FDA guidelines, the terminology used includes all types of combination products whereas in the EMA guideline defines different types of

combination products but always with a primary mode of action as a drug.

Another difference that can be highlighted is the recommendation made in terms of location of the information in Module 3 which is summarized in [Table 2](#).

Given the differences in terms recommendation by the FDA and the EMA for the location of the information, it seems that two different Module 3 will need to be prepared: one for each region.

This means more time and resources need to be allocated not only for the preparation of the initial submission but also for post-marketing activities, as two dossiers will need to be managed.

Is there not a way to harmonize and streamline the submission preparation when both the US and EU are involved?

3. Can a common Quality Module 3 be created for both regions?

As explained previously, the European and American approach are not completely harmonized regarding the pathway to review and present the data within Module 3.

However, and most importantly, the FDA and the EMA are aligned in terms of the expected content (i.e. the studies to be performed and the data to be generated).

Therefore, it is believed that one Module 3 can be prepared and submitted to both the US and EU.

It is suggested to use the use the FDA eCTD Technical Conformance Guide guideline as reference for the location of the information, and as recommended by this guideline, to include most of the information linked to the device Section 3.2.R by creating a specific 3.2.R Device section.

Furthermore, to help the reviewer during the assessment of the dossier, it is suggested to make cross-references to Section 3.2.R Device in all Module 3 sections where it is normally expected to have information linked to the device as summarized in [Table 3](#).

In addition, it is recommended to prepare a reviewer's guide, as recommended by FDA, to be submitted in Module 1, that will also help the reviewer locate quickly the most important information.

By adopting this strategy of one dossier, based on the FDA guideline, the only adaptation that will need to be performed for the EU is the addition of the Notified Body Opinion (as a standalone document) due to this specific review process.

↓ Table 2 : Differences Between US and EU in Terms of Location of the Information in Module 3

3.2.P	Drug Product	Combination products EMA (Integral products)	Combination products FDA
P.1	Description and Composition of the Drug Product	Brief description, including function and identity of any device(s).	
P.2	Pharmaceutical Development	Summarise the information relevant to development of the specific medical device (part) integrated into the medicinal product, including the rationale for its selection in the specific sections of 3.2.P.2. A risk assessment summary for the medicinal product.	
P.2.2	Drug Product	Consider the intended use of the medical device (part) and its functionality, suitability for use, the therapeutic indication and the relevant target patient population.	
P.2.3	Manufacturing Process Development	A concise description of manufacturing process development, a clear narrative of the development history and the development of the control strategy for the integral medicinal product manufacturing process	
P.2.4	Container Closure System	Description and rationale for integral medicinal product. Functional Performance.	
P.2.6	Compatibility	Compatibility between all materials in contact with the drug product, including any diluents for reconstitution, should be investigated to provide appropriate and supportive information.	
P.3	Manufacture		
P.3.1	Manufacturer(s)	Names, addresses and responsibilities for the integral medicinal product manufacturer and batch release sites should be stated.	Include applicable device information pertaining to manufacturing or assembly of the finished combination product as a whole. As applicable, this section may hyperlink to unique device constituent manufacturing information in 3.2.R.
P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	The description of the manufacturing process of the integral medicinal product should include operations relating to the integration of device (part) and drug product. Critical processes, technologies and/or packaging operations that directly affect product quality.	This section would contain any submitted general descriptions or summaries. It may cross reference to section 3.2.R to support the manufacturing process: Management Controls; Design Control, General; Purchasing Controls; Corrective Action
P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	Any device-(part) specific intermediates (sub-assemblies) produced during manufacture of the integral medicinal product, along with relevant specifications, test methods and their validation. Any holding times should be defined and justified.	
P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	Process validation for the integral medicinal product manufacturing process, including the assembly and sterilisation of the device (part) (if applicable) and any filling steps. Actual transportation or simulated transport studies that encompass chemical and physical aspects.	
P.5	Control of Drug Product		For combination products where the finished product and the device are assembled before use, P.5 section should be duplicated: - The first P.5 would be for the finished product - The second P.5 would be for the final combination product including specification requirements for the device constituent.
P.5.1	Specification(s)	The specification should include parameters that have been identified as CQAs of the medicinal product controlled in the integral medicinal product.	The specifications should rely on the device design transfer data and cross reference to section 3.2.R should be made.
P.7	Container Closure System	- A description of the container closure system, - Suitable quality control specifications of the device (part). - Detailed specifications - For device (part) not in direct contact with the drug product, information on its functionality for the correct use of the integral medicinal product. - Primary packaging materials of construction should be described and comply with the relevant Ph. Eur. monographs, if applicable, and food contact directives, as appropriate - Where a material of construction does not meet compendial standards and is used for the first time in a medicinal product, a specification should be included and justified with safety data.	This section may link to section 3.2.R for device constituent testing. Human factor engineering studies should be presented in Module 5.
P.8	Stability	Stability studies for the integral medicinal product should include: Functionality tests determined as stability-indicating CQAs for the medicinal product; In-use stability testing (including relevant functionality tests); Tests for identified stability-indicating CQAs	

4. Conclusion

As explained through this article the landscape for regulation of combination product differs between the US and EU but the expected information being the same these differences can be overcome.

It is therefore possible to have a harmonized dossier that can be submitted in both regions by including the requested information in Section 3.2.R of the Module 3.

When using this strategy, it is important to add the proper cross-references to Section 3.2.R in the appropriate Module 3 sections as well as in the reviewer's guide.

Having most of the information in Section 3.2.R avoids reworking the dossier for an EU or US submission, allows more flexibility for submissions outside of

these regions where the product will not necessarily be regulated as a combination product, and facilitates post-marketing activities by limiting the number of sections that need to be updated.

References

- FDA Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products
- FDA eCTD Technical Conformance Guide. Technical Specifications Document
- 21CFR Part 3, 4, 211, and 820
- EMA Guideline on quality documentation for medicinal products when used with a medical device (EMA/CHMP/QWP/BWP/259165/2019)
- Questions & Answers for applicants, marketing authorisation holders of medicinal products and notified bodies with respect to the implementation of the Medical Devices and In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulations ((EU) 2017/745 and (EU) 2017/746)
- EU Medical Device Regulation 2017/745
- EU Directive 2001/83/EC

↓ Table 3 : Proposed Harmonization Strategy

Module 3.2.P Sections where a cross-reference to Section 3.2.R Device should be included	Reference to Section 3.2.R Device, specifically on :
3.2.P.1	Development of the medical device, risk assessment
3.2.P.2.2	Intended use, functionality, suitability
3.2.P.2.4	Functionality testing
3.2.P.2.6	Compatibility
3.2.P.3.1	Unique device constituent manufacturing information
3.2.P.3.2	Management controls, design control, purchasing control, corrective action
3.2.P.5.1	Device design transfer data
3.2.P.7	Device constituent testing (HFE in Module 5)

Barrier technology.

Blood plasma processing.

When every drop counts.

Sarah SPRINGER → Syntegon



Human blood is a vital resource in many respects. It plays a crucial role not only in transfusions, but also as a component of specific medicines. So-called plasma derivatives, which are obtained from human blood, support the treatment of various diseases – from hemophilia and antigen defects to Covid-19. The products are in high demand and their manufacture involves complex processes. Precision throughout the value chain helps ensure that patients get the most out of every drop.

Although red at first glance, roughly 55 percent of human blood consists of a whitish-yellow liquid: plasma, the fluid in which white and red blood cells and platelets move through the body. What is essential for the human body proves to be advantageous from a pharmaceutical standpoint: blood plasma can be used to produce life-saving drugs due to its wide range of components, which include important proteins such as albumin, which is used for sepsis and burns, as well as immunoglobulins. These antibodies are primarily used to treat innate antibody defects, but also diseases such as Covid-19.

Products with potential

The market for blood plasma derivatives is growing and is expected to reach a volume of around USD 53 billion in 2024. The reason: high demand, which is, among others, driven by advances in medical technology. More and more compounds can now be produced recombinantly, i.e., through genetic engineering, and no longer require donated plasma. Technologies for fractionation – splitting plasma into its components – have also evolved. Continuously operating centrifuges, for example, and production-scale chromatography support more efficient production processes. This in turn results in higher yields of valuable proteins such as albumin, immunoglobulins, and coagulation factors, paving the way for more versatile therapeutic options.

Regardless of recent medical advances, blood coagulation disorders, rare genetic defects, and immune diseases are on the rise worldwide, increasing the demand for plasma derivatives. Type 1 diabetes, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis have spread rapidly since the late 1980s, especially in Western countries. The U.S. is the central market for blood plasma: while roughly eight million liters are collected in Europe every year, the U.S. covered around 65 percent or 38 million liters of global demand in 2020.

From raw material to medicine

Before plasma can be transformed into safe and effective medicines, the raw material has to go through several stages of processing. Manufacturers normally receive donated raw plasma in frozen form. It is then thawed, fractionated, purified, formulated, filled or freeze-dried, inspected, and in some cases pasteurized. Due to the complex nature of production and the limited availability of human plasma, pharmaceutical producers must ensure precise and reliable

processes. Plasma loss is not only costly; it also means wasted therapeutic opportunities. In addition to high yields, flexible processes that deliver safe, high-quality products are paramount.

Customized thawing and fractionation

The frozen plasma that pharmaceutical manufacturers process is shipped in large bags or bottles containing donor material from several sources. Before fractionation, the raw plasma must be thawed gradually to avoid harming the temperature-sensitive proteins. This is done in specialized systems with mixing tools that exert low shear forces on the material and gradually raise the temperature. After thawing, the raw material is ready for fractionation, i.e., split into components such as albumin, immunoglobulins, and fibrinogens, which are among the coagulation factors. The fractionated plasma then undergoes several filtration steps that separate the target molecules according to size, electrical charge, and chemical affinity.

This highly complex step requires equipment that offers efficient and stable large-scale fractionation. All-in-one solutions from a single source form the basis for a seamlessly integrated, fully automated system infrastructure with continuous monitoring of critical parameters. Each extracted fraction must be stored and purified separately. Impurities and viruses are degraded chemically or using heat, while the concentration of each future active ingredient is increased. Various excipients including stabilizers are added to the fractions during formulation, while stabilizers ensure that the fractions remain effective throughout the subsequent process. A robust infrastructure for pure media complements these steps and enables a reliable supply of pure steam and purified or highly purified water.

Gentle and precise dosing

Plasma derivatives are mainly filled in glass vials of varying volumes, typically ranging from 2 to 500 milliliters, which are used for liquid and freeze-dried products alike. The demand for flexible filling systems that can accommodate different vial sizes and deliver precise filling volumes is high. Modern technologies rely on multi-stage filling and weighing processes to achieve high filling accuracy even with fast changeovers.

Peristaltic pumps, which are particularly suitable for shear-sensitive proteins such

as coagulation factors, are first used to fill 95 percent of the product. The remaining 5 percent is filled in a second step – with a smaller filling needle and within more narrow tolerance limits. This main dosing and subsequent dosing make it possible to determine the optimal filling weight with 100 percent in-process control (IPC) and to achieve precisely dosed plasma derivatives. Moreover, advanced filling systems can avoid underfilled vials. If the weighing process reveals that certain containers do not yet hold the required amount of product, the filling needles swing to the corresponding containers to top them off.

Isolators for optimum aseptic conditions

Sensitive plasma derivatives are typically filled in isolators or RABS to ensure their safety. Both approaches to separate operating personnel and products have become even more important in light of the revised version of EU GMP Annex 1. In terms of aseptic production, Annex 1 explicitly recommends both technologies in combination with a higher degree of automation to increase the quality of medicinal products. This includes effective bio-decontamination prior to the actual filling process. Isolator systems from leading manufacturers use vaporized hydrogen peroxide (H₂O₂) as part of a multi-stage process that includes preparation, conditioning, and aeration in addition to bio-decontamination. The goal is six-log reduction of the biological indicator organism. The residual concentration should be less than 1 ppm (part per million), as proteins react sensitively to vaporized hydrogen peroxide; residual concentrations lower than 1 ppm can also be achieved.



↑ Figure 1 : Sensitive plasma derivatives are typically filled in isolators or RABS systems to ensure their safety.

Fail-safe freeze-drying

Freeze-drying of plasma derivatives is characterized by long processing times. This alternative to the liquid dosage form has become the preferred method for preserving sensitive coagulation factors. Cycle times of several days are a common requirement for this production

step, which makes it all the more important to ensure safe, monitored processes. Systems with redundant and high-quality components support fail-safe production. Modern freeze-dryers also rely on sophisticated, state-of-the-art sensor technology to keep key process parameters such as temperature and pressure stable. Advanced systems with optimized secondary processes such as CIP, SIP, filter sterilization, and WIT can save energy, time, and media.

Inspection for maximum product quality

Freeze-drying is followed by another important step: the visual inspection of liquid or lyophilized products, checking for the presence of particles and cosmetic defects, and container closure integrity testing (CCIT). State-of-the-art inspection systems efficiently combine the two processes on a single platform. Leak testing for lyophilized products is carried out using headspace analysis (HSA).

Pasteurization in keeping with strict criteria

Some products require pasteurization, during which they are processed as gently as possible in tightly sealed containers and within strict temperature limits. As a rule, plasma derivatives are pasteurized at 60 degrees Celsius (140 degrees Fahrenheit), with deviations of only half a degree (approx. 32 Fahrenheit) permitted over a period of up to twelve hours. In addition to flow-optimized pasteurizers with corresponding baffles, suitable processes are key to maintaining the right temperature. The steam-air mixture principle provides a homogeneous flow through the pasteurizer by ensuring consistent conditions over extended processing times and within a narrow temperature range.

The ideal system configuration can be determined by simulating the process and comparing it with real values, an

aspect that makes equipment manufacturers' process expertise particularly important. These manufacturers involve customers in the analysis and design at an early stage. The same applies to the entire process: by working together closely from the outset, pharmaceutical companies and equipment manufacturers can define and implement optimum systems for precise processes throughout the value chain – so that patients gain the most from every drop of the precious plasma derivatives.



↑ Figure 2 : Freeze-drying of plasma derivatives has become the preferred method for preserving sensitive coagulation factors.



ENERGY
EFFICIENT
WATER

 **BWT**
Pharma & Biotech

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.



CPV.

L'analyse de la normalité en Continued Process Verification : finalité ou point de départ ?

Michel HERTSCHUH & Mannaïg MACUMI → Aktehom

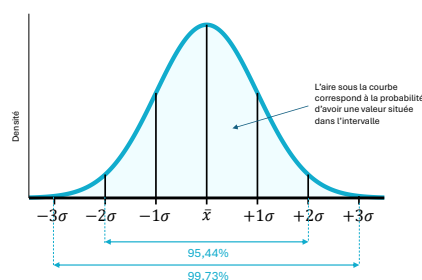


Les outils statistiques dits de Statistical Process Control (SPC) sont des incontournables dans la maîtrise des procédés, notamment dans une démarche de Vérification Continue des Procédés (CPV). Ces outils ont pour objectif d'aider à démontrer que le procédé de fabrication est stable et qu'il présente une bonne capacité à générer des produits qui répondent aux spécifications attendues. Concrètement, il s'agit d'étudier la variabilité du procédé et du produit afin de caractériser et de discerner les causes de variabilité "spéciales" (c'est-à-dire liées à un événement non prévu ou à un défaut de mise sous contrôle) et les causes "communes" (liées à la variabilité naturelle du procédé dans son fonctionnement usuel).

Beaucoup de ces outils sont désormais démocratisés dans les logiciels de statistiques : cartes de contrôle, analyse de la capacité, intervalles de tolérance ou de prédiction et autres outils dérivés des méthodes "six sigmas". Cependant la quasi-totalité des outils connus repose sur un prérequis fondamental la "Normalité" de la distribution des données mesurées. Il s'agira ici de comprendre pourquoi ce prérequis est mis en place, mais aussi de comprendre en quoi la recherche obsessionnelle de son atteinte dans le cadre d'un exercice de démonstration de maîtrise et de suivi d'un procédé ne doit pas être une fin en soi.

La normalité et le lien avec les outils de la SPC

La loi normale, parfois aussi appelée loi de Laplace-Gauss est une loi de probabilité permettant de modéliser certains phénomènes naturels mesurables et soumis à une composante aléatoire. Dans la nature, les mesures anatomiques par exemple, suivent la plupart du temps une loi normale : pour une espèce d'êtres vivants spécifiques, la taille de la plupart des individus sera répartie de manière équilibrée autour d'une valeur moyenne même s'il existe quelques individus "hors normes". Ce sont cette valeur moyenne (indiquant la tendance centrale des données) et cette répartition "équilibrée" de part et d'autre de la moyenne (indiquant la dispersion) qui caractérisent la loi normale.



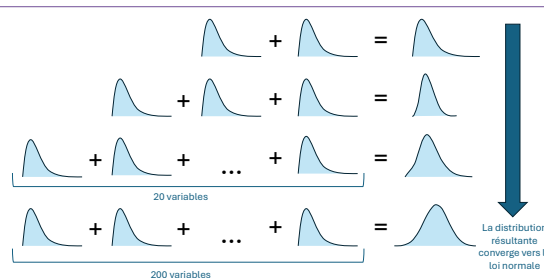
↑ Figure 1 : Fonction de densité de la loi normale, ou courbe de Gauss

La moyenne et l'écart type permettent de représenter précisément la courbe de distribution et de pouvoir modéliser la probabilité d'apparition des différentes valeurs possibles que peuvent prendre la mesure étudiée.

Une autre raison de la célébrité de la loi normale est qu'elle est une loi de convergence dans l'addition de phénomènes aléatoires. En effet, lorsqu'on étudie plusieurs phénomènes indépendants qui suivent la même distribution quelconque, le Théorème Central Limite¹ montre que la somme des valeurs de ces phénomènes suit une loi normale (cf. Figure 2). De nombreux phénomènes sont dus à

L'addition de variables suivant une distribution quelconque donne une nouvelle variable résultante qui a sa propre distribution.

Au fur et à mesure qu'un grand nombre de variables est additionné, la distribution de la variable résultante converge vers une loi normale.



↑ Figure 2 : Illustration du Théorème Central Limite

l'addition d'un grand nombre de petites perturbations aléatoires, d'où la prépondérance de la loi normale dans l'étude de variables quantitatives. Cela explique pourquoi cette loi a servi de base lors du développement de l'industrialisation (Ford, Taylor, Shewart²) pour maîtriser les procédés de production de masse avec le développement des méthodes de Statistical Process Control (SPC) et d'approche "six sigmas", notamment par l'étude de mesures regroupées.

La construction des outils de SPC repose sur les deux indicateurs que sont la moyenne et l'écart type qui, avec la distribution Normale, permettent de réaliser une inférence sur le positionnement global des valeurs. Lorsque la distribution est caractérisée comme étant normale, il est possible d'associer un niveau de probabilité d'occurrence à chaque plage de valeurs. Ainsi, l'étude n'est plus simplement descriptive, mais devient inférentielle : c'est-à-dire qu'il est possible de tirer des conclusions générales sur la survenue potentielle de valeurs qui n'ont pas encore été observées factuellement dans les données collectées.

La carte de contrôle classique des valeurs individuelles par exemple, propose d'établir des limites de suivi permettant d'identifier des dérives. En effet, sous le présupposé de normalité, les limites construites à $\pm 3\sigma$ de la moyenne (trois écart types de part et d'autres de la moyenne, soit "six sigmas" au total) doivent théoriquement refléter 99,73% des valeurs pouvant être prises par le phénomène étudié. La validité des règles de Nelson permettant de suivre la répartition des valeurs au fur et à mesure de la production repose, elle aussi, sur la distribution normale des données.

Il en va de même pour les indices de capacité, dont l'objectif est d'évaluer la capacité du procédé à délivrer des produits conformes aux spécifications (en termes de sécurité et d'efficacité). Pour pouvoir évaluer cette capacité, les indices de capacités (Ppk, Cpk, Pp, Cp...) utilisent la moyenne et l'écart type des données pour les mettre en rapport vis-à-vis de la proximité ou de l'éloigne-

ment des spécifications du produit. Ainsi, les critères usuellement utilisés pour évaluer ces indices ($> 1,00$, $> 1,33$) découlent directement de la loi normale : un Cpk $\geq 1,33$ par exemple, signifie que la spécification la plus proche se situe à plus de 4 écarts-type de la moyenne, soit, selon la loi normale, moins de 0,01% de risque d'obtenir un produit hors spécification compte tenu de la distribution des données.

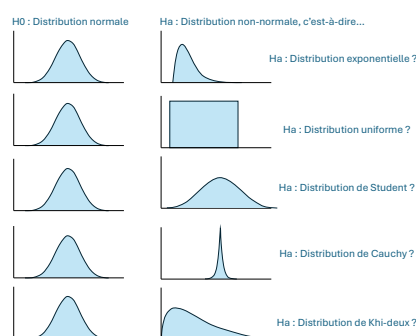
Les différents intervalles de prévisions et de tolérance reposent, eux aussi, par construction, sur la normalité, avec la moyenne comme "valeur la plus représentative" de la distribution et l'écart-type comme "dispersion naturellement équilibrée" autour de la moyenne. Avec le présupposé de normalité, les formules associées permettent de déterminer les intervalles dans lesquels se trouveront un certain pourcentage de couverture de la population avec niveau de confiance déterminé.

Démontrer la normalité : les premiers écueils

Dans le cadre d'une démarche de *Continued Process Verification*, la problématique est de pouvoir démontrer que le phénomène étudié est en adéquation avec la distribution normale sur laquelle repose toute la logique d'établissement des outils de maîtrise statistique des procédés évoqués ci-dessus. Pour ce faire, il est déjà essentiel de représenter graphiquement les données (histogramme, boxplot, droite de Henry, etc.) afin de pouvoir appréhender visuellement la forme de la distribution de l'échantillon collecté.

Un écueil que l'on peut rencontrer dans cette démarche est l'utilisation de test de démonstration de la normalité. En effet, même si certains tests sont usuels (Shapiro Wilk, Anderson Darling, Kolmogorov-Smirnov, etc.), la littérature statistique ne fait pas forcément consensus sur l'utilisation d'un test en particulier. L'utilisation pertinente de ces tests nécessite une connaissance fine des enjeux statistiques en termes de caractérisation des hypothèses et de puissance attendue.

Premièrement, pour choisir le test adapté, il est important d'avoir une idée a priori de la forme de la distribution alternative contre laquelle l'hypothèse de normalité sera testée, afin de maîtriser la puissance du test³. La figure ci-dessous illustre ce concept : il n'y a qu'une seule façon d'être normal (H_0 entièrement caractérisée), mais plusieurs possibilités d'être "non-normal", ainsi H_a doit être supposée (cf. Figure 3). Les données peuvent s'écarter de la normalité mais rester symétriques (cas uniforme, cas de Student, cas de Cauchy, ...) la problématique relève alors de la variabilité générant potentiellement des valeurs extrêmes régulièrement et on attend ici du test de Normalité qu'il soit capable de mettre ce problème en évidence. Les données peuvent aussi être non normales car présentant une asymétrie (cas d'une dérive lente par exemple) : on attend ici du test qu'il puisse également le détecter. Certains tests sont plus sensibles à la détection d'étalement de la variabilité même lorsque la symétrie est présente (Shapiro-Wilk, Lilliefors,...), d'autres seront plus performants dans la détection d'asymétrie potentielle (Anderson-Darling,...). La question est de savoir quelle distribution alternative pourrait être soupçonnée et devrait être détectée par le test, en vue d'être pertinent dans les conclusions (recherche de valeurs extrêmes ? dérive lente des données ?...). La bibliographie statistique ne fait pas complètement consensus⁴ sur la question du test adéquat à utiliser, même si le test de Shapiro-Wilk semble assez sensible avec différentes situations alternatives.



↑ Figure 3 : Test de normalité, caractérisation de l'hypothèse alternative

Cette caractérisation de la distribution alternative est cependant rarement étudiée en industrie pharmaceutique lorsqu'on aspire à démontrer la normalité. Le néophyte moins sensible à la méthode scientifique pourrait être tenté d'utiliser différents tests sur un même jeu de données et pourrait être confronté à des conclusions potentiellement opposées qu'il sera difficile de démêler par la suite. L'expérience de se trouver dans la situation de conclusions opposées sur la normalité nous contraint à considérer peut-être à tort que le jeu de données ne suit pas une loi normale en adoptant la position la plus défavorable.

Deuxièmement, le nombre de valeurs analysées (ou "taille d'échantillon") a son importance. Les contraintes opérationnelles ne permettent pas toujours d'avoir un nombre suffisant de valeurs pour que les tests soient pertinents. En effet, avec moins de 30 valeurs, la puissance des tests classiques de normalité est faible et ils sont incapables de mettre en évidence un écart à la normalité, même lorsque celui-ci est réel. Ils amènent ainsi à conclure systématiquement à la normalité, qu'elle soit avérée ou non. Dans cette configuration, le test laisse ainsi l'expérimentateur dans le flou d'une "non significativité statistique" qui n'apporte finalement aucune réponse adaptée quant à la distribution réelle des données.

Le choix du test adapté et le soin apporté aux conditions d'applications sont donc nécessaires pour pouvoir statuer sereinement sur la forme de la distribution.

Les causes de non-normalité : causes spécifiques vs causes naturelles

Lorsque les conditions de mise en œuvre des tests de normalité ont été réunies, il arrive fréquemment que le test conclue néanmoins à "l'absence de normalité" des données. Tout l'enjeu ici est de comprendre le comportement de la variable étudiée en dépit de l'absence de normalité, afin d'apprécier la maîtrise du procédé de fabrication dont elle est issue. Il sera donc important de disposer d'outils supplémentaires pour

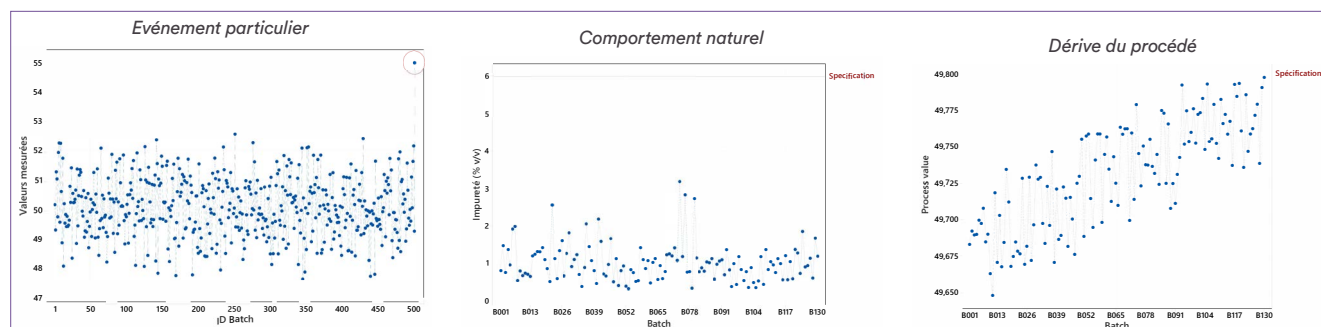
évaluer si "l'absence de normalité" relève d'un événement particulier qu'il faudra traiter spécifiquement, d'un comportement naturel de la grandeur étudiée ou bien d'une absence globale de maîtrise du procédé. (Figure 4)

Plus largement, les outils statistiques ne sont pas des juges de paix qui érigent une vérité absolue. Ce sont des outils de compréhension et d'aide à la décision qui permettent d'appréhender des données quantitatives en y intégrant la composante aléatoire de manière méthodique. Il s'agit de contextualiser la donnée que l'on cherche à appréhender et ne pas s'en tenir à la seule p-value du test⁵ de manière manichéenne. Là encore, le recoupement des informations avec un expert du procédé est primordial.

Ainsi, avant même les représentations graphiques et le lancement du test d'adéquation à la normalité, l'expérimentateur doit idéalement avoir une idée a priori du phénomène qu'il est en train d'étudier. Par exemple, en présence d'une variable pilotée par un procédé et centrée autour d'une valeur cible, qui devrait se distribuer normalement, tout échec au test de normalité doit amener à s'interroger sur de possibles perturbations dans l'échantillon observé.

Dans cette perspective, les représentations graphiques (histogramme, boxplot, droite de Henry, etc.) seront d'un grand secours pour identifier la marche à suivre et comprendre le résultat du test. En effet, la normalité peut être rejetée pour des causes très différentes qui appellent des stratégies d'approche adaptées. Dans le cas d'échec de la normalité lié à la présence d'une ou plusieurs valeurs aberrantes, il s'agira d'identifier les causes potentielles de ces valeurs et de s'assurer qu'elles résultent d'événements spécifiques pouvant être mis sous contrôle (erreur de manipulation, défaut de mesure, etc.) et non pas de la variabilité du procédé. (Figure 5)

Si une cause de l'obtention de cette valeur extrême peut être identifiée et peut être évitée à l'avenir par une correction adaptée, il est possible de supprimer cette valeur de l'étude statistique et



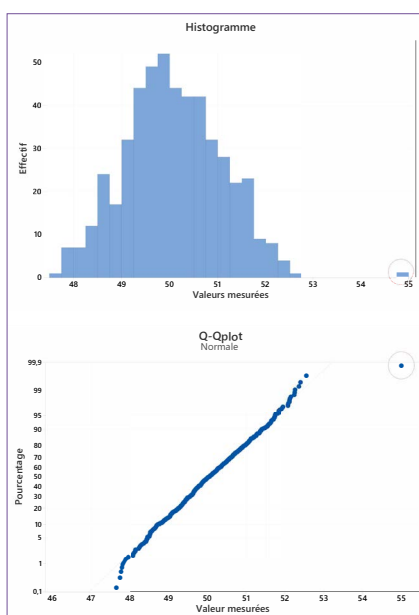
↑ Figure 4 : Exemples de cas d'absence de normalité

de poursuivre l'analyse de la distribution. Dans le cas contraire, si aucune cause n'est trouvée, la valeur relève peut être d'une variabilité qui n'est pas sous contrôle et qui peut se réitérer. Dans ce cas il faut la conserver dans l'analyse statistique afin de ne pas minimiser artificiellement la variabilité du procédé.

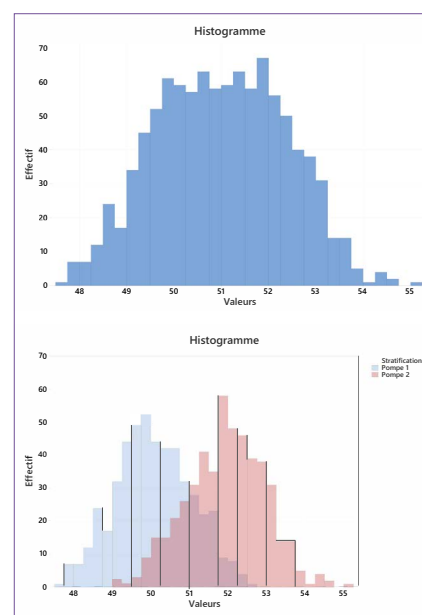
Les conditions de collecte des données ont également leur importance. Lorsque la variable étudiée est mesurée en fin de ligne par exemple, elle peut regrouper plusieurs sous-populations issues de machines dont les réglages sont légèrement différents. La Figure 6 montre la distribution des données de poids mesurées après la répartition de produits dans des flacons. En haut, la distribution globale est "trop étalée" sur les valeurs centrales pour s'accorder avec la normalité, c'est pourquoi le test conclut à l'absence de normalité. En effet, les données finales résultent de deux pompes de répartition dont les tendances centrales sont légèrement décalées. La figure du bas montre les distributions valeurs scindées pour chacun des équipements. Il s'agira alors d'évaluer l'impact de ce décalage (réglage machine à réitérer ?) et/ou de déplacer le point de contrôle (sortie de pompe) selon les besoins opérationnels.

Les moyens de collecte de la donnée sont également à prendre en compte lorsqu'on étudie un phénomène. Parfois, la méthode d'analyse ou la résolution de l'équipement de mesure ne permettent pas d'obtenir un nombre de décimales permettant de révéler toute la variabilité fine du phénomène étudié. La distribution obtenue contient donc un artéfact lié à l'arrondi et générant de nombreuses valeurs ex-aequo qui peuvent conduire à l'échec du test de normalité.

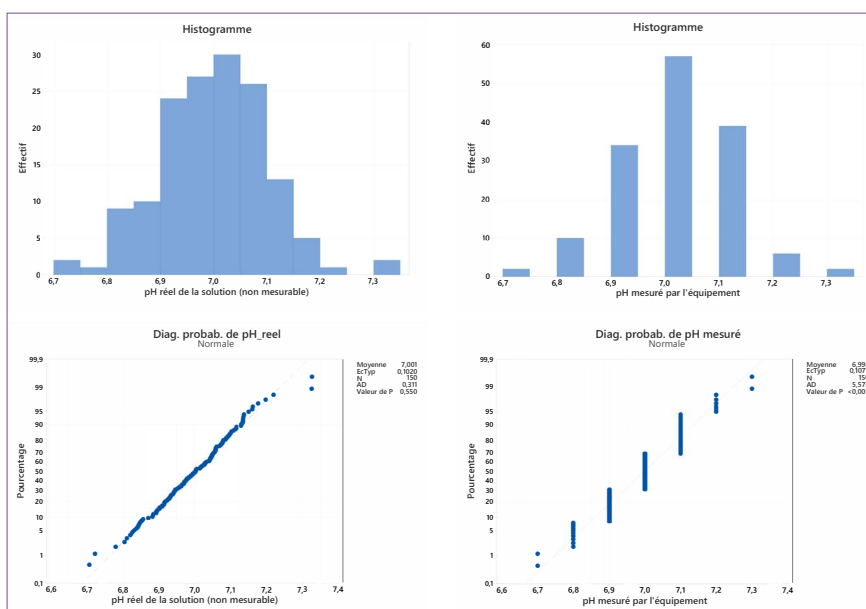
La Figure 7 illustre ce phénomène, à gauche des valeurs ont été simulées selon une distribution normale pour exprimer théoriquement le potentiel Hydrogène réel d'une solution. A droite, les mêmes données ont été arrondies au dixième pour exprimer ces mêmes valeurs de pH mesurées avec un pH-mètre permettant d'obtenir des mesures seulement au dixième. A gauche, le test d'Anderson-Darling ne rejette pas la normalité, alors qu'à droite il la rejette par manque de "variabilité" liée à la faible résolution de l'équipement de mesure. Là encore, cette configuration doit être anticipée par la connaissance métier, qui peut préférer gérer ces artéfacts en amont en choisissant d'évaluer ce type de paramètres via un test statistique adapté à cette problématique, comme le test d'Agostino⁶ par exemple qui est peu sensible aux valeurs ex-aequo.



↑ Figure 5 : Echec au test de normalité lié à la présence d'une valeur aberrante



↑ Figure 6 : Echec de la normalité lié à un mélange de deux sous-populations



↑ Figure 7 : Echec de la normalité lié à la résolution de l'équipement de mesure

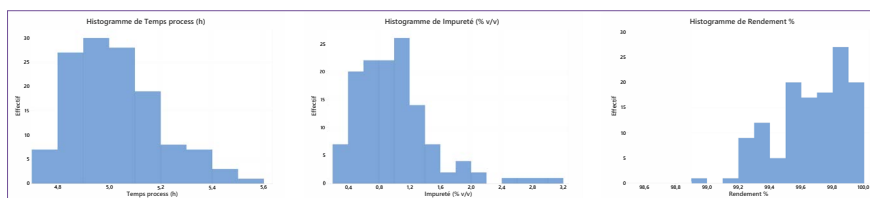
Le Tableau 1 ci-après montre l'analyse de la distribution de la variable "pH mesuré" (Figure 7) avec différents tests statistiques. Seul le test d'Agostino n'est pas influencé par les valeurs ex-aequo et sa conclusion concorde avec la simulation originale.

Les distributions des données étudiées peuvent parfois présenter une asymétrie qui correspond à la nature même du phénomène. C'est le cas par exemple lorsque l'on suit des durées de process (Figure 8) : la plupart des temps peuvent être courts et limités en valeur basse en raison des durées minimales d'étapes et s'allonger pour des causes précises liées à la vie habituelle du procédé. Ce type de variable ne peut pas suivre une distribution normale par nature et présente une asymétrie par essence. Dans une

démarche CPV, ce type d'asymétrie dans la distribution est fréquente compte tenu du type des produits pharmaceutiques (e.g. humidité résiduelle des poudres et lyophilisats, taux d'impuretés, ...) ou des étapes de transformation de la matière (e.g. rendements). Les variables relatives aux produits et intermédiaires type "impuretés" talonnent généralement sur une valeur faible et présentent de manière ponctuelle quelques valeurs plus élevées. Dans l'autre sens, les variables relatives au procédé telles que des rendements peuvent présenter une distribution asymétrique à gauche : une majorité des valeurs talonnent le 100% alors que la distribution s'étire vers des valeurs plus faibles. C'est ce type de phénomène qu'il est important d'identifier, car dans ce cas, la moyenne n'est

↓ Table 1 : Analyse de la variable "pH mesurée" issue d'une simulation de distribution normale mais arrondie aux dixième

Type de test	Anderson-Darling ⁷	Saphiro-Wilk ⁸	Agostino ⁹
Résultat	A = 5.5747, p-value = 8.376e-14 < 5%	W = 0.92385 p-value = 3.79e-07 < 5%	skew = -0.089515, z = -0.466873, p-value = 0.6406 > 5%
Conclusion	Rejet de l'hypothèse H0 de Normalité	Rejet de l'hypothèse H0 de Normalité	Non-rejet de H0 l'hypothèse de Normalité



↑ Figure 8 : Exemple de distributions asymétriques à droite (Temps et Impureté) ou à gauche (Rendement)

plus un indicateur représentatif de la tendance centrale. La variabilité n'est plus répartie de manière équilibrée autour de la moyenne (l'écart-type n'est plus un indicateur adapté à l'évaluation de la dispersion). Ici typiquement, tous les outils liés au "six sigmas" (cartes de contrôle avec limites à $\pm 3\sigma$, calcul classique des indicateurs de capabilités, etc.) perdent totalement leur pertinence et ne sont pas applicables. Pour autant, la maîtrise du procédé et sa démonstration restent soutenables.

Normalité et mise sous contrôle : deux concepts à ne pas confondre en Continued Process Verification

Mettre sous contrôle un procédé de fabrication pour assurer la qualité d'un produit nécessite de ne pas perdre de vue l'objectif et de ne pas confondre le moyen et la finalité. En effet, la normalité d'une distribution est un prérequis à l'utilisation d'outils statistiques facilement applicables, c'est-à-dire un moyen de poursuivre une analyse. Cependant, la normalité n'est pas un prérequis pour assurer la maîtrise du procédé en elle-même. De ce fait, l'absence de normalité n'implique pas nécessairement une absence de maîtrise en Continued Process Verification. Tout l'enjeu est de pouvoir détecter les situations relevant de sources de variations spéciales nécessitant la mise en place d'une amélioration, de celles relevant de sources de variation "communes", qui font partie de la vie habituelle du procédé et qui doivent être évidemment compatibles avec les requis qualité et sécurité du produit. Ainsi, un procédé peut être sous contrôle même lorsque la normalité d'un paramètre de suivi n'est pas vérifiée, notamment si l'absence de normalité est liée à l'essence des données (Figure 8) ou à la résolution du moyen de mesure (Figure 7).

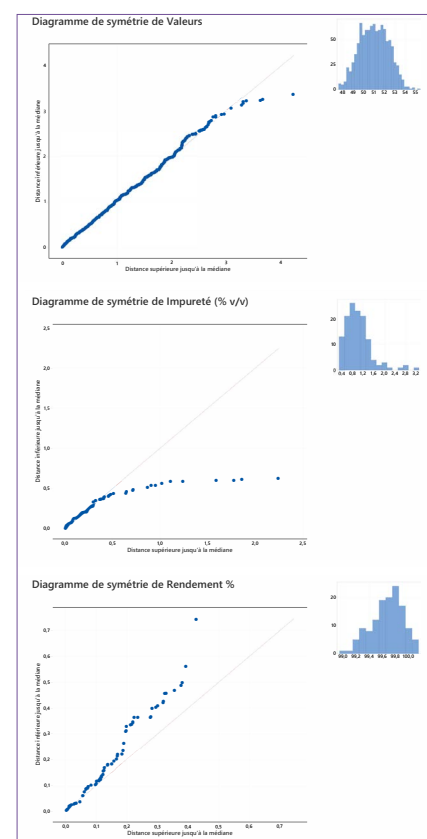
Dans toutes ces situations, il faudra alors utiliser des outils d'analyse statistique adaptés à l'évaluation des données, afin de pouvoir statuer sur la maîtrise du procédé sans toutefois tomber dans des écueils méthodologiques qui rendraient l'étude inconsistante.

Lorsque le moyen de mesure ne permet pas d'obtenir des valeurs avec une résolution adaptée à la faisabilité d'un test de normalité, mais que la connaissance métier permet d'être théoriquement confiant sur la stabilité du paramètre, il peut être pertinent de contourner l'artefact de mesure par l'étude de la symétrie et de l'étalement de la distribution. Prenons en exemple un paramètre présentant de nombreuses valeurs ex-aequo (faisant échouer le test de normalité) mais affichant une distribution dont les valeurs ciblent une même tendance avec une répartition équilibrée autour de celle-ci. Ici, l'analyse préalable de la distribution nécessitera de s'assurer de la symétrie réelle de la distribution avec un mode central, en utilisant par exemple les coefficients de Skewness (asymétrie) et de Kurtosis (aplatissement) ou des diagrammes de symétrie (voir Figure 9). Dans cette perspective, il pourrait être adapté de continuer à utiliser les outils classiques (carte de contrôle avec limites à $\pm 3\sigma$, indices de capabilité, etc.), dans la mesure où conceptuellement, on attend aussi ici du procédé qu'il délivre des produits dont les valeurs se répartissent autour d'une cible et que l'industriel souhaite être alerté si cette situation dérive.

La démarche de démonstration de maîtrise du procédé se complexifie lorsque le paramètre étudié semble suivre une loi différente de la loi normale. A nouveau, le travail en interdisciplinarité sera ici primordial dans le cadre du processus de CPV pour discriminer entre "cause spéciale" et "cause commune".

Les causes spéciales doivent bien sûr faire l'objet d'une amélioration du procédé. En revanche lorsque la cause est commune (le paramètre suit une autre loi par essence), plusieurs approches sont possibles.

La bibliographie statistique regorge d'exemples de transformations normalisantes¹⁰, permettant de replacer la distribution des données transformées dans la situation de normalité et donnant l'espoir de pouvoir reprendre l'analyse à l'aide des outils statistiques usuels. Les difficultés ne sont pas pour autant évacuées puisque le choix de la transformation devra être opéré (transformation polynomiale, transformation de Johnson, transformation de Box-Cox, etc.) et justifié (suivi dans le cadre de décisions pharmaceutiques). Une fois les transformations réalisées et la normalité retrouvée, il faut pouvoir ensuite répondre à l'objectif initial de démonstration de maîtrise. Le but est de pouvoir proposer des limites de suivi de la tendance et de la variabilité du procédé en grandeurs physiques qui soient accessibles aux expertises métiers et qui puissent être interprétables dans l'unité des données initiales. Selon la complexité de la transformation, il ne sera pas toujours possible de revenir au domaine de la grandeur physique par une transformation inverse et ainsi, l'objectif de démontrer la maîtrise du procédé et de mettre en place un suivi aura totalement échoué.



↑ Figure 9 : Diagrammes de symétrie (distribution symétrique, asymétrique au milieu et asymétrique en bas)

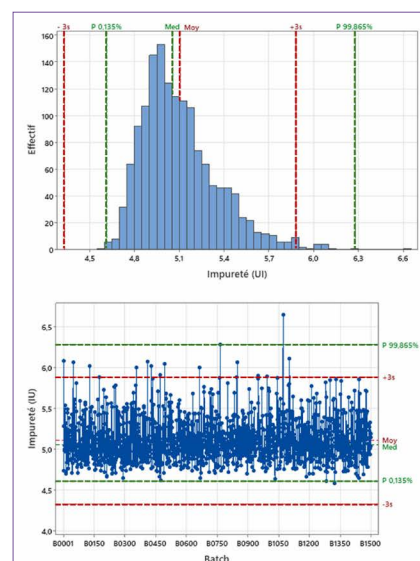
Une autre approche serait de s'affranchir définitivement de la normalité en se rattachant aux propriétés de la distribution intrinsèque des données. Il s'agira alors d'assumer une posture épistémologique à savoir : soit amorcer l'étude d'un point de vue empiriste par essai/erreur à partir des données observées, soit entreprendre une démarche rationaliste qui devra s'appuyer sur l'état des connaissances scientifiques afin de remplir, de manière pertinente, l'objectif de démonstration de maîtrise du procédé.

L'approche empiriste consiste à identifier la loi de distribution en évaluant l'adéquation des données observées vis-à-vis d'un casting de lois candidates théoriques. De nombreux tests statistiques "d'adéquation à une distribution" permettent de réaliser cette évaluation. Lorsque plusieurs lois candidates répondent positivement à l'adéquation, la problématique sera de pouvoir faire un choix, sachant que les impacts sur les indicateurs de maîtrise du procédé pourront être très divers selon la loi retenue.

L'approche rationaliste, quant à elle, serait de s'appuyer sur l'état des connaissances scientifiques du paramètre étudié (modèle biologique, loi connue de par ailleurs -type Weibull par exemple,...). L'adéquation à la loi théorique peut également être vérifiée au préalable et le fait que cette loi soit caractérisée permet de transposer les concepts du "six sigmas" sur la nouvelle distribution. Par exemple pour les limites de suivi, elles peuvent être définies par les quantiles théoriques de la loi correspondant à une probabilité de 99,73%. La capacité peut aussi être évaluée théoriquement à partir de la loi scientifique en évaluant la probabilité qu'une variable suivant cette loi théorique dépasse un seuil de spécification défini, grâce à des méthodes d'intégration numérique. Les indices de capacité (Pp, Ppk) peuvent être recalculés via cette nouvelle loi et leur seuils d'évaluation maintenus ($> 1,00$ ou $> 1,33$) avec la même dimension interprétative et inférentielle. Néanmoins, pour réaliser cette démarche, il faut avoir un état des connaissances scientifiques suffisamment riche pour utiliser la loi théorique et décliner toute l'approche SPC sur cette nouvelle base. En pratique cet état de connaissances scientifique est rarement accessible.

Dans une perspective plus modeste, il est également possible d'utiliser des outils non-paramétriques ou "distributions free"¹¹ qui ne font aucun pré-supposé sur la forme de la distribution et permettent de rendre compte synthétiquement de ce qui a été observé sur les données. L'idée ici est de s'appuyer sur les per-

centiles observés (0,135% et 99,865%) pour se ramener dans le cadre conceptuel de ce qui est réalisé avec les outils de SPC dits "classiques". Il est alors possible de construire des limites de suivi et des indicateurs de capacité non-paramétriques à partir du jeu de données collecté. Cependant, l'étude délivre des conclusions purement descriptives qui font état des lieux de la variabilité du procédé sur le moment, et ne permettent pas de faire de l'inférence quant aux valeurs futures qui seront générées, ni de prétendre à une prévision probabiliste de la maîtrise du procédé. Ces outils permettent néanmoins d'initier un suivi en l'absence de distribution caractérisée et d'avoir un premier retour sur le niveau de maîtrise du procédé. La Figure 10 permet de comparer cette approche non-paramétrique sur une distribution asymétrique par nature versus l'utilisation d'outils classiques qui seraient un écueil méthodologique. L'utilisation automatique d'outils classiques (en rouge) est inappropriée : la moyenne et les limites à ± 3 écarts types ne traduisent pas la distribution de la population. En revanche, les outils non-paramétriques (en vert) permettent d'obtenir des limites qui reflètent l'asymétrie de la distribution tout en discriminant les points usuels des points plus extrêmes qu'il faudra étudier spécifiquement. A défaut d'être sophistiqués, les outils non-paramétriques permettent de mettre en place un suivi opérationnel de la maîtrise du procédé, suivi qui sera adapté à la distribution des données.



↑ Figure 10 : Outils classique VS outils non paramétriques dans le cadre d'une variables non normale par nature

Conclusion

En définitive, démontrer la maîtrise d'un procédé dans le contexte de la CPV nécessite de s'appuyer sur une vue d'ensemble des connaissances scientifiques. Les outils statistiques sont un support pour résumer l'information portée par les données de manière méthodique. Cependant ils doivent être utilisés à bon escient. En effet, il est important de ne pas s'enfermer dans les outils mais de toujours recontextualiser les données, leur interprétation et les conclusions. La distribution "normale" doit simplement rester un prérequis à l'utilisation d'outils plus simples et plus fréquemment usités mais ne doit pas être un objectif en soi. La maîtrise du procédé dans un exercice de *Continued Process Verification* doit résulter d'une mise en lien des connaissances entre les différentes expertises scientifiques (produit, procédé, analytique,...) qui peuvent guider l'utilisation d'outils statistiques parfois singuliers mais dont la pertinence sera mieux adaptée à l'objectif.

Références

1. Pierre-Simon Laplace, "Mémoire sur les approximations des formules qui sont fonctions de très-grands nombres, et sur leur application aux probabilités", Mémoires de la Classe des sciences mathématiques et physiques de l'Institut de France, 1809, p. 353-41
2. Shewhart, W.A. (1931). *Economic Control of Quality of Manufactured Product*. American Society for Quality Control.
3. Razali, N. and Wah, Y. (2011) Power Comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, 2, 21-33.
4. Arnastauskaite, J., Ruzgas, T., & Brazenas, M. (2021). An Exhaustive Power Comparison of Normality Tests. *Mathematics*, 9(7), 788. <https://doi.org/10.3390/math9070788>
5. Amrhein, V., Greenland, S., & McShane, B. (2019). Scientists rise up against statistical significance. *Nature*, 567(7748), 305-307. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00857-9>
6. D'Agostino, R.B. (1986). *Tests for the Normal Distribution*, in D'Agostino, R.B. and Stephens, M.A. (eds.), *Goodness-of-fit Techniques* (pp. 367-419). New York: Marcel Dekker.
7. Réalisé sous R avec le package {nortest} version 1.0-4
8. Réalisé sous R avec le package {stats} version 4.1.1
9. Réalisé sous R avec le package {moments} version 0.14.1
10. Daumas, F. (1982). Méthodes de normalisation des données. *Revue de statistique appliquée*, 30(4), 23-38.
11. Potvin, C., & Roff, D. A. (1993). *Distribution-Free and Robust Statistical Methods: Viable Alternatives to Parametric Statistics*. *Ecology*, 74(6), 1617-1628. <https://doi.org/10.2307/1939920>

MAÎTRISEZ LA CONTAMINATION.

Fabriqué à partir de fibre de carbone

Manche extrêmement léger
sans perte de résistance.

Manche télescopique

Cinq longueurs différentes
disponibles de 32cm à 8m.

Flexibilité totale

Compatible avec tous les
cadres de tête de balai
QuickConnect de Contec.

Système de verrouillage facile

Ajuste la longueur
rapidement et en toute
sécurité selon les besoins.

Jusqu'à
60%

plus léger que les
manches en acier
inoxydable

Voici les manches de balai en fibre de carbone QuickConnect de Contec.

Spécialement conçus pour les salles blanches, les manches en fibre de carbone améliorent considérablement l'ergonomie du nettoyage et de la désinfection grâce à leur poids réduit.

Pour plus d'informations ou pour organiser un essai, contactez-nous à l'adresse suivante : infoeu@contecinc.com



SCANNEZ-MOI

Quand le nettoyage est essentiel

Externalisation.

Qualification of impurities.

Alexandra BONNEFONT → Sanofi

Stéphane PIERRE → Cehtra

Sophie SIMAR → Cehtra



Impurity has been defined by the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) as any component of the new drug substance that is not the chemical entity defined as the new drug substance, or any component of the new drug product that is not the drug substance or an excipient in the drug product. Therefore, any molecule found in the drug substance or drug product and not identified as the drug substance itself or as an excipient is considered as an undesirable component matching with the definition of impurity. Such undesirable compounds resulting from manufacture or degradation of the drug substance or the drug product can fall into different categories of impurities, depending on their nature and origin.

Introduction

According to ICH regulatory guidelines, impurities in new drug substances are coming from the synthesis or storage of the drug substance and can be organic or inorganic. Likewise, impurities in new drug products result from the degradation of the drug product. Another category gathers all organic volatile chemicals that are used or produced in the manufacture of drug substances or excipients, or in the preparation of drug products. Such impurities are called residual solvents. Finally, elemental impurities refer to all inorganic impurities coming from synthesis or degradation of new drug products. For each category above, the ICH established internationally recognized regulatory guidelines to ensure quality of new pharmaceutical products and thus final patient's safety. To this end, European, American, and Japanese authorities are particularly attentive to the regulatory compliance of dossiers when examining applications for marketing authorisations as well as variations falling into the scope of such guidelines. In addition, new impurities appearing post-marketing as well as impurities overcoming acceptance criteria defined in specifications of already marketed products should be controlled. Pharmaceutical stakeholders are therefore concerned with adequate management of impurities including qualification of such extraneous compounds. Where in-house expertise or internal resources are lacking, manufacturers are susceptible to externalise impurity toxicological qualification activities by referring to independent toxicology consulting specialists. Outsourced activities in qualification domain mainly include delegation of toxicological studies and strategy orientation. Depending both on the type of impurity and problem addressed, expert toxicologists can provide appropriate guidance in line with current regulatory requirements to manufacturers in need.

Part 1

As a case example, consider impurity A found in the drug product ABC containing the drug substance A' and being commercialized for the treatment of retinal migraine in both adult and paediatric patients. Origin of impurity A has been elucidated by the internal pharmaceutical industry quality team and is arising from reaction of the drug substance with an excipient. According to the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, such compound is classified among "Impu-

rities in New Drug Products" for which ICH Q3B guideline applies. The *ICH Topic Q3B (R2) Impurities in New Drug Products* specifies the need for reporting, identifying, and qualifying impurities based on pre-defined thresholds and provides guidance on the way to conduct these assessments (Figure 1). Back to our example, consider that impurity A represents 0.85% of the drug substance and suppose that the maximum daily dose (MDD) of A' drug substance is 2 g. In line with reporting and identification thresholds defined by ICH Q3B, impurity A has been adequately reported in the registration application and identified as substance S. Thereafter, A' falling into the category of a MDD less than or equal to 1 g/day and regarding the 0.85% level of impurity A, qualification process for this impurity should have been considered.

External toxicologists are usually invited to intervene at this stage of the process.

When a pharmaceutical industry refers to independent specialists for guidance on this aspect, generally the initial step is to request for any experimental data the Sponsor may have on the impurity concerned. In most cases, there is no experimental results available. If so, an extended bibliographic search, screening most of reliable international databases, is proposed. As an example for impurity A, we assume that sufficient data has been collected to appropriately qualify the compound. Afterwards and in regard to the data selected, a monography is performed, from which a safety limit can be established based on a conservative approach. Generally, toxicologists are

able to calculate a permitted daily exposure (PDE) corresponding to the daily quantity of substance below which no adverse effects are expected in susceptible individuals following exposure for a lifetime by the indicated route. Based on a worst-case scenario, the most susceptible population must be taken into account.

For example, consider product ABC is indicated from 5 years of age, therefore the PDE should be determined based on the weight of a 5-year individual. Once the PDE obtained, the objective is to perform a complete toxicological risk assessment to finally qualify the impurity. Consider example of impurity A. After having collected all published data on the substance, a PDE of 25 mg/day could be established for adults and children over 5 years old. This value needs now to be compared to the maximum exposure of patients to impurity A in order to characterise the risk. For estimation of exposure to impurity A, the first step is to determine the maximum daily dose of the drug product and thereby deduce the maximum daily dose of impurity A. Based on the maximum exposure to impurity A on the one hand, and the PDE value on the other hand, a risk characterisation ratio has been calculated as follows:

$$\frac{\text{Exposition (mg/day)}}{\text{PDE (mg/day)}}$$

Reporting Thresholds	
Maximum Daily Dose ¹	Threshold ^{2,3}
≤ 1 g	0.1%
> 1 g	0.05%
Identification Thresholds	
Maximum Daily Dose ¹	Threshold ^{2,3}
< 1 mg	1.0% or 5 µg TDI, whichever is lower
1 mg - 10 mg	0.5% or 20 µg TDI, whichever is lower
>10 mg - 2 g	0.2% or 2 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.10%
Qualification Thresholds	
Maximum Daily Dose ¹	Threshold ^{2,3}
< 10 mg	1.0% or 50 µg TDI, whichever is lower
10 mg - 100 mg	0.5% or 200 µg TDI, whichever is lower
>100 mg - 2 g	0.2% or 3 mg TDI, whichever is lower
> 2 g	0.15%

↑ Figure 1: Thresholds for Degradation Products in New Drug Products (ICH Topic Q3B (R2) Impurities in New Drug Products, 2006)

1. The amount of drug substance administered per day

2. Thresholds for degradation products are expressed either as a percentage of the drug substance or as total daily intake (TDI) of the degradation product. Lower thresholds can be appropriate if the degradation product is unusually toxic.

3. Higher thresholds should be scientifically justified.

For impurity A, given the PDE of 25 mg/day and an estimated maximum exposure of 17 mg/day, the following risk ratio could be determined:

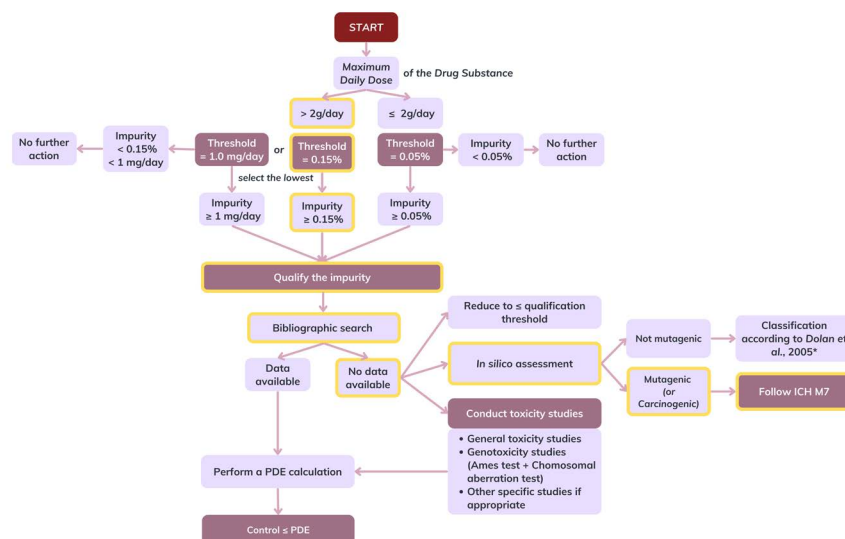
$$\frac{\text{Exposition (mg/day)}}{\text{PDE (mg/day)}} = \frac{17}{25} = 0.68$$

The resulting ratio being below 1, the health risk associated with impurity A is controlled. Thus, qualification step is now completed and impurity A is considered adequately qualified.

In addition, most of the time toxicologists are requested to find out the maximum acceptable amount of impurity in the drug substance or drug product. In our example, impurity A administered up to 25 mg per day is regarded as a safe situation. In percentage terms for impurity A, this represents a maximum acceptable concentration of 1.25% in the drug substance. In conclusion, the pharmaceutical industry is advised to control impurity A in A' drug substance below the safety limit of 1.25% of A' drug substance.

Part 2

Another example to illustrate the safety assessment of impurities within the framework of international recommendations would be impurity B. Impurity B is a by-product produced by chemical synthesis of B' drug substance. The corresponding drug product, BCD, is under development and indicated for the treatment of severe acne in adult patients with a maximum treatment duration of 12 months. According to the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, such substance falls into "Impurities in New Drug Substances" category for which ICH Q3A guideline applies. As impurity B belongs to organic impurities, reporting, identification, and qualification activities should be considered in the same way as for impurity A, the only difference being slightly lower thresholds. Another strategy would have been followed if impurity B had been inorganic, indeed for such compounds established thresholds do not apply. Back to our example, suppose that the maximum daily dose of B' drug substance is 3g. Impurity B being recognized as a potential impurity most likely to arise during drug substance manufacturing with an anticipated level of 0.2%, reporting is deemed necessary by ICH Q3A. Once adequately reported and in conformity with the ICH, impurity B is identified by the manufacturer although no CAS number can be attributed. Afterwards, qualification process is required since impurity B is present at a level of 0.2%,



† Figure 2 : Proposed strategy for qualification of impurity B' according to ICH Q3A requirements (ICH Q3A, Impurities in new drug substances, 2002)

thus surpassing the corresponding qualification threshold (Figure 2).

At this stage of the process, when there is no experimental data available internally, independent toxicologists are used to suggest an extensive bibliographic search. In the present example, consider that no data could be found. In such cases, a number of options can be proposed by qualification specialists.

The first one would be to merely control impurity B below the qualification threshold of 0.15%. For the manufacturer, such choice might involve adjustment of the drug substance manufacture process, that could be very expensive or simply not feasible due to technical issues.

In the absence of bibliographic references, and if controlling below the qualification limit is not considered by the industry, performing a battery of toxicological studies may constitute another way to collect data so as to establish a PDE. Using this PDE value, toxicologists become then able to conduct a risk assessment and qualify the impurity on the same basis as for impurity A. Significant cost of such general toxicity and genotoxicity studies in terms of time and budget constitutes the major disadvantage of the option.

Finally, last alternative would be performing an *in silico* toxicological method using a conservative approach. If *in silico* results demonstrate a potential for mutagenicity, then ICH M7 should be followed. If there is no potential for mutagenicity, then thresholds from Dolan *et al.*¹ may apply depending on structural alerts identified.

Now, if we go back to the above example and consider that the industry selects the last option, external *in silico* experts

are invited to launch two (Q)SAR models based on the structure of impurity B identified earlier. To this end, complementary expert rule-based and statistical-based methods are recommended to generate relevant alerts. Following *in silico* assessment, suppose that predictions demonstrate a potential for mutagenicity. Henceforth, toxicologists are encouraged to refer to the ICH M7 Guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk for qualification of impurity B. As per ICH M7, substances can be classified into one of the following classes (Figure 3):

- Class 1 "Known mutagenic carcinogens"
- Class 2 "Known mutagens with unknown carcinogenic potential"
- Class 3 "Alerting structure, unrelated to the structure of the drug substance; no mutagenicity data"
- Class 4 "Alerting structure, same alert in drug substance or compounds related to the drug substance (e.g., process intermediates) which have been tested and are non-mutagenic"
- Class 5 "No structural alerts, or alerting structure with sufficient data to demonstrate lack of mutagenicity or carcinogenicity"

When *in silico* assessment reveals alerting structures for mutagenicity as happened for impurity B, ICH M7 recommends checking whether the same alert appears with the drug substance. For impurity B, suppose that the same alerting structure is observed while B' drug substance is screened. As part of the preclinical drug development strategy, the industry concerned reports that B' has already been tested in Ames test and *in vitro* micronucleus assay, showing positive results for mutagenicity. There-

fore, impurity B is considered as a known mutagen with unknown carcinogenic potential, thus falling into class-2 compounds. In such cases, a Threshold of Toxicological Concern (TTC) is defined according to ICH M7 requirements.

The TTC corresponds to a level of daily exposure to a chemical over a lifetime that is considered to be of no appreciable risk to human health. Thus, such method provides an estimate of safe exposure for any mutagenic compound and is recognized as very conservative with a theoretical excess cancer risk of <1 in 100,000.

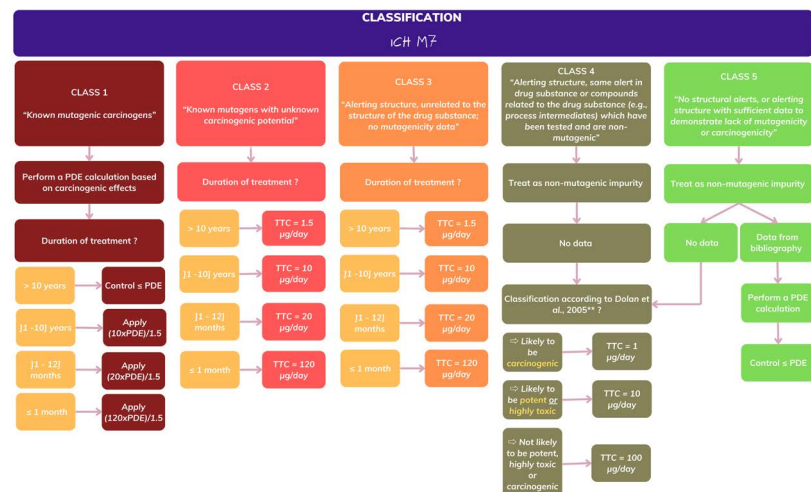
A TTC of 1.5 µg per day has been established for mutagenic impurities occurring in new drug substances. However, adaptation of this TTC value is allowed by regulatory authorities when exposure to the impurity is not expected to last a lifetime. Back to impurity B, considering the maximum treatment duration between 1 and 12 months, a TTC of 20 µg/day instead of the traditional 1.5 µg/day can be established according to ICH M7. Finally, expert toxicologists recommends controlling substance B below 20 µg/day in BCD drug product so as to ensure adequate qualification of the impurity.

Conclusion

To properly ensure patients' safety, pharmaceutical laboratories are strongly encouraged to follow ICH recommendations when evaluating real or potential impurities occurring in new drug substances or drug products. The toxicological assessment of such undesirable compounds is a stepwise procedure with thresholds defining the need for reporting, identification, and qualification of impurities. When compound qualification is deemed necessary, several approaches can be proposed by independent experts as well as related toxicological services to support industries in the definition of safe limits. External toxicologists thus provide guidance on the best strategy to adopt, which sometimes requires "thinking out of the box" mode to establish appropriate safety thresholds with regards to client needs, industrial feasibility, and economic constraints. At the same time, independence of such experts allowing prioritisation of patients' safety may be regarded as side benefits of externalisation processes.

Reference

1. Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M. Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2005; 43(1), 1-9



† Figure 3 : Classification of mutagenic impurities and toxicological thresholds according to ICH M7 (ICH M7 (R2), 2023)

JCE BIOTECHNOLOGY

MultiWay System®

Range of RTP accessories and consumables for Isolators, RABS and safety cabinets



SAFECAN® - Rigid container for waste disposal

The **SAFECAN®** ensures the safe disposal of waste, products, or toxic materials, while effectively preventing contamination risks and protecting both personnel and the environment.



CTS - Flexible container

CTS single-use flexible containers, achieve secure and sterile transfer operations. They allow the introduction or removal of materials or liquids without compromising containment or sterility.



CTL - Rigid container for liquid transfer

CTL is a customizable single use RTP system for aseptic liquid transfer without compromising your sterility assurance on your isolators / RABS ...



JCE BIOTECHNOLOGY

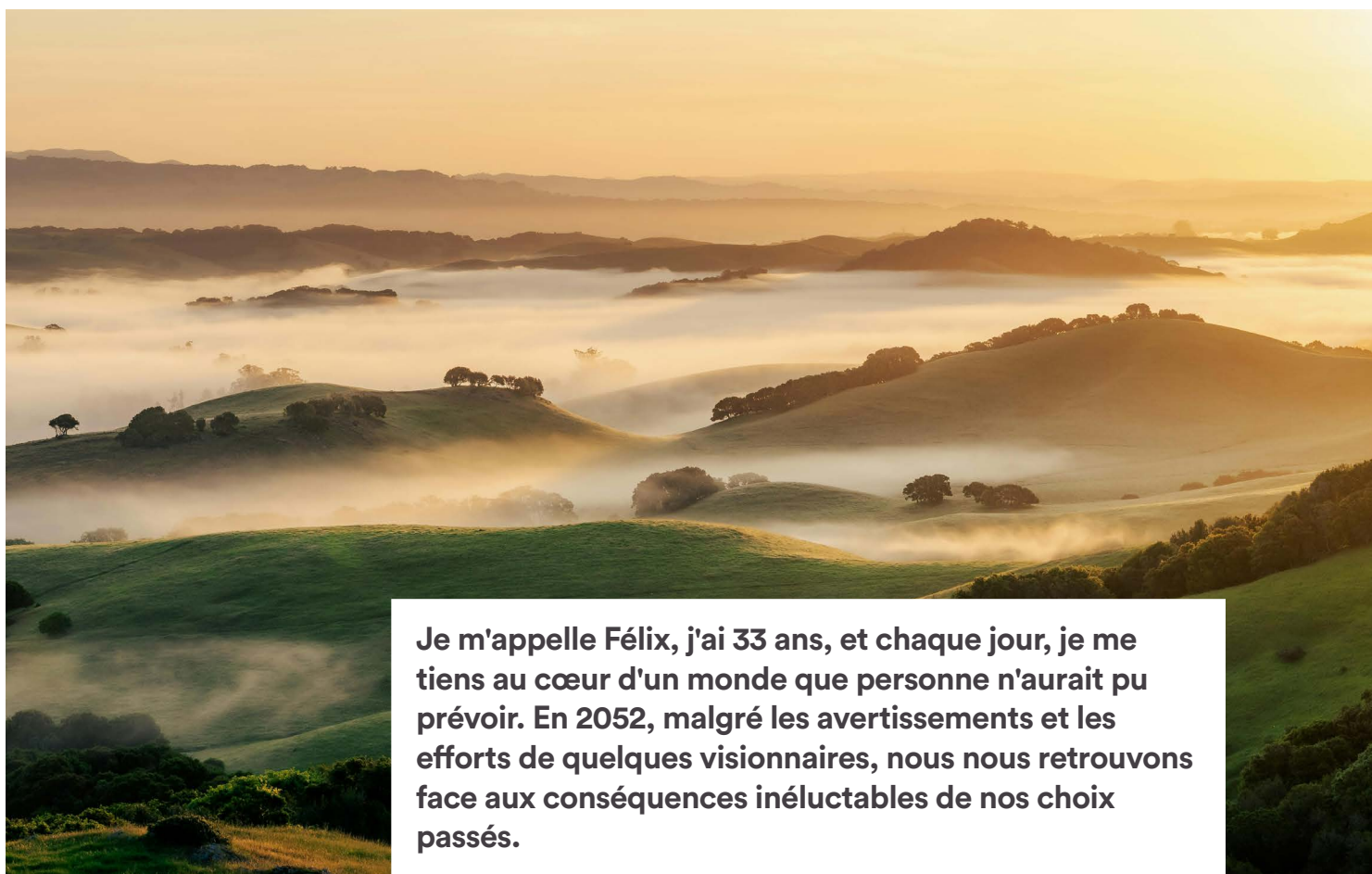
ZA Bioparc - Rue Michel Renaud - 03270 Hauterive - France

Tél. : +33 (0)4 70 59 51 40 - Mail : contact@jcebiotechnology.com

Environnement.

Pharma 2052.

Paul-Adrien MATHON → Membre du GIC Performance Environnementale



Je m'appelle Félix, j'ai 33 ans, et chaque jour, je me tiens au cœur d'un monde que personne n'aurait pu prévoir. En 2052, malgré les avertissements et les efforts de quelques visionnaires, nous nous retrouvons face aux conséquences inéluctables de nos choix passés.

Permettez-moi de vous raconter l'histoire de mon industrie, de notre lutte pour subsister dans un monde et l'exportation de produits pharmaceutiques hors d'Europe n'existent plus. Nous n'avons pas eu le choix.

Je suis responsable de l'assurance qualité dans l'un des 22 laboratoires de fabrication de médicaments de l'Union de Santé Industrielle Française (USIF), division injectables.

Sur notre site, nous fabriquons 15 des 350 principes actifs (API) essentiels pour le territoire français, et nous en formulons 30, tous sourcés en France. L'importation et l'exportation de produits pharmaceutiques hors d'Europe n'existent plus. Nous n'avons pas eu le choix.

Si vous avez connu la fin des années 2020, cette époque d'abondance, vous vous souvenez sûrement d'une course perpétuelle à la croissance. Il fallait toujours faire plus, gagner des parts de marché, conquérir des territoires, créer de nouveaux besoins.

Aujourd'hui, nous parvenons tout juste à subvenir aux besoins de la population, et je crois que c'est ainsi que cela doit être. Le marché français des produits de santé a été réduit de 90 % en l'espace de 30 ans. La chute a été brutale pour certains, fatale pour d'autres. Seuls ceux qui étaient préparés ont survécu et se sont organisés pour former l'USIF.

Affaiblies par des années de politiques de prix imposés, les usines de fabrication de médicaments, en particulier les génériques, avaient massivement délocalisé leurs approvisionnements en Chine et en Inde. La chaîne d'approvisionnement, morcelée à l'extrême à travers le globe, n'a pas résisté au choc. Tout le système a dû se transformer pour continuer à fournir des soins.

Même si en 2025 les discours politiques se concentraient sur la décarbonation, peu de groupes pharmaceutiques ont eu l'audace de prendre les décisions nécessaires à leur survie quelques années plus tard, sauvant ainsi des millions de vies : relocalisation et approvisionnement en circuits courts.

Ces projets, réalisés avec d'importants dépassements de budget et une aide massive de l'État, ont permis de relocaliser la synthèse des principes actifs en France. Toutefois, les résultats commerciaux ont été mitigés.

Poussés par la prise en compte systématique du bilan carbone dans les appels d'offres des établissements de santé, certains laboratoires ont pris le risque de réduire considérablement leurs marges pour s'assurer un approvisionnement local.

Heureusement, grâce à la cohérence de leurs actions, ils ont réussi, avant 2030, à sourcer en France ou en Europe la majorité de leurs composants. Cela les a rendus moins vulnérables aux fluctuations des prix du pétrole et a créé

une base de fonctionnement durable et robuste pour une partie des produits de santé.

Deux événements ont ensuite accéléré la transformation :

- La lente augmentation du prix de l'énergie, causée par la hausse des prix du pétrole (le baril atteignant aujourd'hui 273 \$, contre 90 \$ en 2024).
- Une intensification du phénomène El Niño, exacerbée par le réchauffement climatique anthropique, provoquant une succession de vagues de chaleur et de sécheresses dans la zone Pacifique.

Cette hausse continue du prix du pétrole, combinée à la pénurie d'eau en Asie, a contraint les industriels à faire des choix drastiques concernant leur production. Les années 2030 ont été marquées par une augmentation progressive des pénuries de médicaments, de dispositifs médicaux, et de nombreux autres biens de consommation.

Si vous vous attendiez à un effondrement spectaculaire, comme décrit dans les films ou romans d'anticipation, vous avez été déçus. Le quotidien de ces années ressemblait plutôt à une lente dégradation dans un monde qui rejetait nos anciennes méthodes. Les biens de consommation non essentiels ont commencé à disparaître, soit parce qu'ils étaient devenus trop chers, soit parce qu'ils étaient impossibles à produire. Les priorités se sont recentrées sur l'eau, la nourriture, l'énergie, les médicaments, certains dispositifs médicaux et les systèmes d'information.

La communication entre les autorités publiques et les laboratoires a joué un rôle crucial. Au début, les autorités sanitaires exigeaient que les laboratoires respectent à la lettre les réglementations et les spécifications des autorisations de mise sur le marché (AMM). Confiantes dans les mécanismes du marché, elles ont accepté les arrêts de production dus à des ruptures de composants.

Peu à peu, tous les laboratoires qui s'approvisionnaient hors d'Europe ont dû cesser leurs activités.

Cela n'a pas touché uniquement le secteur pharmaceutique : les semi-conducteurs, l'électronique, les pièces métalliques, les batteries, etc., ont également été impactés. Mais contrairement au secteur pharmaceutique, ces industries ont pu se réorganiser, même si cela a été chaotique.

Dans l'industrie pharmaceutique, la combinaison d'une réglementation complexe et de la diversité des produits a rendu cette réorganisation impossible.

Les pénuries de médicaments ont atteint un tel point que les gouvernements ont fini par prendre des décisions pour préserver la production en fonction des besoins urgents de la population. Mais il était trop tard. Les besoins n'avaient pas été suffisamment anticipés.

Les laboratoires produisant des biens non essentiels, mais utilisant des ressources nécessaires aux secteurs vitaux, ont progressivement été fermés, leurs ressources redirigées vers la production essentielle.

La multiplication des ruptures de médicaments a entraîné une hospitalisation massive des patients chroniques, surtout en cardiologie, endocrinologie et immunologie. Les hôpitaux, déjà surchargés, ont été doublement affectés : trop de patients et plus de produits ni de matériel pour les soigner.

Cette période a été marquée par le deuil. C'est alors que les choses ont commencé à s'organiser. Du chaos a émergé une certaine cohérence.

Des kits de culture de subsistance ont été distribués à ceux qui disposaient d'espace pour produire une partie de leurs besoins alimentaires, les chaînes d'approvisionnement étant gravement affectées. Ces pratiques ont amorcé un changement profond dans la manière dont la société fonctionnait, avec un recentrage sur l'entraide entre petites communautés décentralisées.

Des décisions surprenantes mais salvatrices ont été prises pour préserver les soins. Des champs nationaux de plantes médicinales ont été créés dans chaque département afin de répondre aux besoins de soins mineurs, la production chimique de synthèse étant arrêtée pour les produits à faible valeur ajoutée.

Une filière tout entière, centrée sur les préparatoires des pharmacies d'officine, a vu le jour en l'espace de 10 ans pour répondre aux besoins les plus urgents.

L'industrie cosmétique a été entièrement absorbée par la production de principes actifs, ses équipements d'extraction étant déjà performants et disponibles.

La production de solvants a également été fortement impactée. Des solvants comme l'acétone et le toluène, coproduits issus de l'industrie pétrochimique, sont rapidement devenus indisponibles. Une partie des processus de synthèse a dû être modifiée pour s'adapter à ces nouvelles contraintes, en utilisant par exemple l'éthanol, toujours disponible. Ces changements ont entraîné de longues périodes de rupture.

L'utilisation massive de la télémédecine a également permis d'éduquer la population sur les méthodes d'utilisation de ces traitements et de prioriser l'utilisation des maigres ressources thérapeutiques disponibles.

Les quelques sites produisant des molécules indispensables qui ont réussi à poursuivre leur production, rivalisant d'ingéniosité et d'adaptabilité, se sont regroupés sous une même bannière, unissant leurs ressources et compétences. Leur survie a été possible grâce à l'intervention de l'État et à la coopération entre les pays, les groupes internationaux auxquels ils appartenaient ayant rapidement fait faillite.

En 2038, un état des lieux a été dressé : une commission composée de médecins, pharmaciens et industriels a établi la liste des produits indispensables et les moyens de les produire pour rétablir l'espérance de vie de la population à un niveau équivalent à celui des années 2020.

La croissance et le marketing étaient morts. Les plannings de production n'étaient plus dictés par la loi du marché et des besoins imaginaires, mais par un besoin bien réel. Plus de redondance, plus de surproduction ; chacune de nos erreurs entraînait des ruptures fatales pour certains patients.

Petit à petit, les filières d'approvisionnement se sont reconstruites, plus locales, plus simples. La production a augmenté d'année en année afin de subvenir aux besoins des réfugiés climatiques, de plus en plus nombreux.

La décarbonation de l'industrie a été davantage subie que choisie. Ceux qui l'avaient anticipée dès le début ont sauvé des millions de vies, mais au prix d'un travail acharné.

Aujourd'hui, toutes les recommandations des manuels de décarbonation sont suivies par défaut, mais plus personne ne se soucie de son empreinte carbone.

Et la réglementation, dans tout ça ? Les "bonnes pratiques de fabrication" existent toujours. On pourrait désormais les appeler les "meilleures pratiques de fabrication". Pendant les années de crise et de reconstruction, leur application a progressivement été mise en pause. Une version beaucoup plus permissive des quelques dérogations accordées pendant la pandémie de COVID-19 a permis aux industriels de s'adapter en considérant systématiquement la balance bénéfice/risque.

Au plus fort de la crise, les sites industriels sous tutelle du ministère de la Santé avaient carte blanche pour produire. Le mot d'ordre était une approche béné-

fice/risque poussée à l'extrême : le risque est-il plus important si le patient prend le produit ou s'il ne prend rien ?

Cette pratique pourrait paraître choquante, mais il faut se rappeler qu'il n'y avait aucune alternative pour certains médicaments ; seuls les produits "vitaux" restaient disponibles. Les décisions étaient donc prises rapidement.

Les changes control sont devenus le point central de la qualité opérationnelle. Tout était possible, à condition que le risque soit évalué, décrit et communiqué.

Chaque lot était accompagné d'un document additionnel répertoriant les risques potentiels identifiés par le laboratoire ayant fabriqué le produit.

L'un des avantages de cette période était la main-d'œuvre quasiment illimitée et une coopération avec les autorités sanitaires plus étroite que jamais. Tout le monde était aligné sur le même objectif : la santé publique.

La stabilité, les contaminations croisées, la validation du nettoyage : ces notions restaient importantes et étaient considérées du mieux possible en fonction du contexte et des moyens disponibles, mais elles n'étaient plus appliquées de manière aussi rigide qu'auparavant.

Dans la production de produits injectables, des entorses impensables aux pratiques du début du siècle ont été faites : par exemple, le niveau acceptable d'endotoxines (lorsqu'il était mesurable) dans une préparation est devenu une information, à prendre en compte en fonction de l'état du patient.

Les grands gagnants de la production stérile ont été les sites ayant conservé leurs installations en inox, car la quasi-totalité des sites utilisant des poches et tubulures à usage unique ne pouvaient plus produire.

En raison des pénuries, les formulations ont été simplifiées au maximum, bouleversant ainsi les standards de l'industrie. La formulation et le conditionnement n'étaient plus orientés que vers un seul objectif : utiliser ce qui était disponible. Dans les cas les plus extrêmes, les principes actifs étaient directement envoyés aux pharmacies pour y être répartis en gélules localement. Les seringues étaient systématiquement réutilisées après nettoyage et stérilisation. Le caoutchouc, quant à lui, a représenté et représente encore un défi majeur.

Avec le recul, il est facile d'identifier les actions qu'il aurait fallu entreprendre dès le début des années 2020, alors que tous les indicateurs annonçaient déjà la crise climatique. Si les laboratoires avaient pris le temps d'identifier leurs vulnérabilités, d'évaluer les risques pour la chaîne d'ap-

provisionnement, les risques opérationnels, et surtout s'ils avaient commencé à mettre en place des mesures d'adaptation et de mitigation tout en rédigeant des plans d'urgence cohérents, cela n'aurait certes pas empêché la crise, mais le système de santé aurait peut-être directement évolué vers la transformation sans passer par l'effondrement.

Si l'État avait eu le courage de prendre les mesures pour que le système de santé fonctionne en collaboration étroite avec tous les acteurs — fabricants d'API, fabricants de dispositifs médicaux, industrie chimique, laboratoires galénistes, CDMO, hôpitaux, pharmacies, médecins — et avait réformé le système dans l'intérêt des patients et de la santé publique en retirant la "rentabilité" de l'équation, le système aurait pu être transformé avant la crise.

Aujourd'hui, en 2052, alors que je contemple le chemin parcouru, une chose est claire : les crises que nous avons traversées ont révélé notre capacité à nous adapter, à innover et à reconstruire sur des bases plus solides. Nous avons appris de nos erreurs, compris l'importance de la prévoyance et de la coopération.

Il est facile de faire cette analyse avec le recul, mais tout était clairement prévisible. Qu'aurais-je fait si j'étais né plus tôt ? J'aime penser que j'aurais pu faire la différence, à mon niveau. Mais le passé est immuable, et c'est vers l'avenir que nos regards doivent se tourner.

Nous avons redéfini les priorités, replacé l'humain et la planète au centre de nos préoccupations. Notre industrie, autrefois guidée par la rentabilité, est désormais dédiée à la survie et au bien-être collectif. Chaque défi surmonté nous a rendus plus forts, plus unis.

Alors, vous qui lisez ces lignes, retenez cette leçon : il n'est jamais trop tard pour agir. Chaque décision compte, chaque action a un impact. Vous avez le pouvoir de faire la différence, de choisir un chemin qui préserve plutôt que détruire, d'être les acteurs du changement plutôt que ses victimes.

Le futur dépend de nous tous. Ensemble, construisons un monde où la santé, l'environnement et l'humanité ne sont plus sacrifiés sur l'autel du profit. Un monde où les leçons du passé éclairent le chemin vers un avenir meilleur.

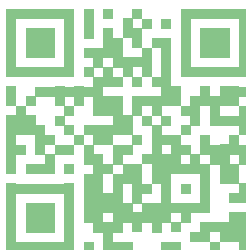
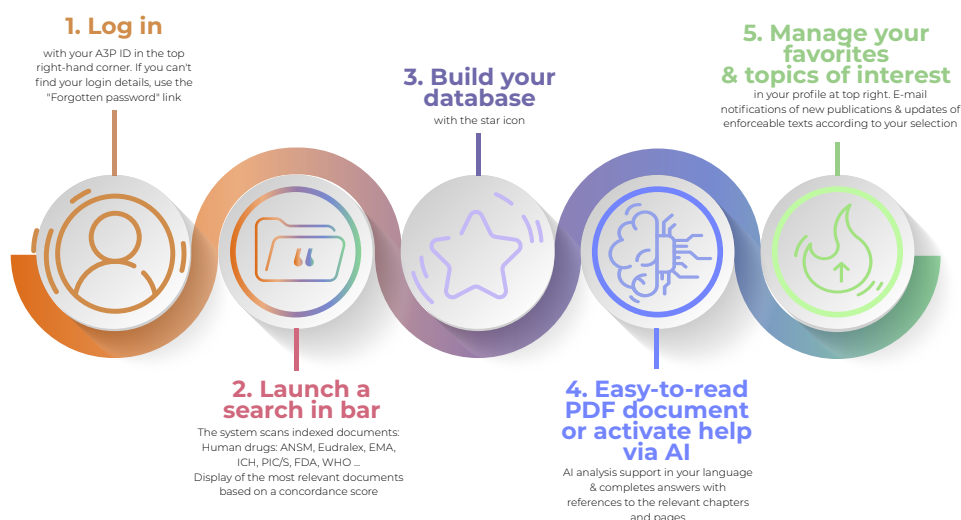
"Et vous, allez-vous saisir cette opportunité ? Allez-vous faire la différence ?"

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/

Découvrez les prochains évènements A3P.

Forum Blow Fill Seal

25 & 26 nov. 2025 → Lyon, France

Assurance de stérilité, Maîtrise des opérations de maintenance, Contrôle d'intégrité, Performance environnementale

2 jours **10** conférences
3 ateliers **1** exposition



Forum Single Use Systems

2 & 3 déc. 2025 → Lyon, France

Contrôle d'intégrité, gestion des contaminants (PFAS), Standardisation, Implication des capteurs à usage unique, X ray

2 jours **12** conférences
3 ateliers **1** exposition



Linked in

Rejoignez notre réseau

a3p.org

Congrès Tunisie

conférences | ateliers | exposition
→ Hammamet, Tunisie
11 & 12 sept. 2025

Forum Algérie

conférences | ateliers | exposition
→ Constantine, Algérie
25 sept. 2025

Congrès International de Biarritz

Système Qualité Pharmaceutique ICHQ10 / Sterile Manufacturing

conférences | ateliers | exposition
→ Biarritz, France
7, 8 & 9 oct. 2025

Forum Middle East

conférences | workshops | exhibition
→ Dubai, United Arab Emirates
16 Oct. 2025

Congress South Africa

conférences | workshops | exhibition
→ Johannesburg, South Africa
11 & 12 Nov. 2025

Forum Switzerland

CMC, TechTransfer & Process Validation

conférences | exhibition
→ Lausanne, Switzerland
13 Nov. 2025



←
Tous les
évènements 2025

Experts de la formation dans les 5 domaines du "Propre & Stérile"

Maîtrise de la contamination
Procédés
Qualité et Réglementaire
Qualification / Validation / Projet
Systèmes informatisés

- + **60 sessions** de formation inter et intra
- + **1500 personnes** formées
- + **10 ans** d'expérience
- + certifié **Qualiopi**



**Calendrier 2025
des formations**

Communiqué de presse.



Lyon, le 4 juillet 2025

A3P et MabDesign annoncent leur collaboration stratégique !

Dans une volonté commune de **soutenir l'innovation et la qualité** dans les biotechnologies et la production pharmaceutique, A3P et MabDesign unissent leurs forces.

Cette collaboration vise à créer des synergies durables entre les deux réseaux professionnels, au service de leurs adhérents respectifs.

Mise en commun des services proposés : événements, formations, groupes de travail, etc.

Des actions concrètes seront mises en œuvre pour **favoriser la synergie des acteurs, partager les connaissances et valoriser les expertises existantes.**

A ces fins, des initiatives communes seront également lancées pour faciliter l'accès aux données sectorielles, telles que les cartographies, les études de marché ou les analyses technologiques.

Cette démarche permet aux adhérents de bénéficier **d'un réseau élargi, d'un accès simplifié à l'information et d'un gain de temps** dans leurs activités opérationnelles.

L'ambition portée collectivement est de contribuer au renforcement de la compétitivité des entreprises, de la recherche à la production, en s'appuyant sur les bonnes pratiques industrielles.

Ensemble, nous contribuons à la construction d'un écosystème international plus lisible, plus cohérent et mieux connecté.

A propos d'a3p.org

Acteur reconnu et fédérateur de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique, l'association A3P rassemble depuis plus de 35 ans les professionnels du secteur, pour promouvoir l'innovation, la Qualité et la conformité réglementaire. À travers des événements, des publications, des formations et des groupes de travail, elle favorise le partage techniques et scientifiques pour assurer une bonne fabrication des produits de santé. Reconnue par les instances réglementaires, A3P s'impose comme un interlocuteur privilégié, en facilitant les échanges entre industriels et autorités sur les enjeux techniques et réglementaires du secteur et permet ainsi de contribuer activement à l'évolution des pratiques et à l'anticipation des exigences. Par la richesse de son réseau et la qualité de ses contenus, A3P offre à ses membres un accès privilégié à l'information technique, à l'expertise collective et à des solutions concrètes pour accompagner l'innovation et la performance industrielle. www.a3p.org

MabDesign est l'association experte de la filière des biothérapies et de leur bioproduction en France et en Europe. Forte de 370 structures membres allant de la biotech à la CDMO, MabDesign est l'interlocuteur de référence sur ces sujets depuis 10 ans. Grâce à sa connaissance fine de la science, du marché et des acteurs de la filière, l'association répond aux besoins des start-ups innovantes, comme des grands acteurs institutionnels. Pour ce faire, MabDesign propose des événements science et business, des formations certifiées, des études d'intelligence économique et commerciale ainsi qu'un accompagnement aux financements dilutifs et non dilutifs. www.mabdesign.fr



Contacts Presse

MabDesign : Anna Antunes - ana-sofia.antunes@mabdesign.fr

A3P : Frédéric Estassy - info@a3pservices.com



APPLICATIONS



OPHTHALMICS /
EYE DROPS



INJECTIONS



VACCINES



INHALATIONS



BUFFER
SOLUTIONS



WFI /
SODIUM
CHLORIDE

ADVANCED ASEPTIC AMPOULE FILLING #NEXTLEVELBFS - bottelpack 500 series

BFS Closed Parison Technology 3.0 – The New Benchmark

Flexibility on a small footprint, combined with highest sterility assurance, which fulfils the new Annex 1 EU GMP guideline – this wish list has turned into reality.



SAFE

Advanced aseptic filling incorporating closed parison technology enables Annex 1 compliance.

Smart hygienic design improves cleanability.

Safe investment as no product and fill-volume restrictions arise.



SUSTAINABLE

Process optimization saves polymer while maintaining quality.

The new vacuum generation system has drastically reduced the need of fresh water.

Smart machine design uses lighter modules, significantly reducing energy consumption.



FLEXIBLE

Effortless change of mould ledges, complete moulds, and the dosing system within a reasonable timeframe.

Moreover, the parison head can now be easily switched, expanding the range of potential applications even further.



EFFICIENT

Intelligent engineering reduces production waste and energy consumption.

The 500 series can be installed in almost all existing clean rooms for BFS machines.

New installations require a significantly smaller clean room in all dimensions.