

la vague.

c3p.org

le magazine

de la pharma et des biotechs janvier - février - mars 2026

n°88

Améliorer la maîtrise
de la contamination
grâce à l'analyse de
risque: un pilier de la
stratégie CCS selon
l'ICH Q9 et Q10

The control of surfaces
in cleanrooms:
Questions & Answers

Lumière pulsée.
Nouvelle venue
dans le monde de la
désinfection ?

Clés du succès d'un
projet de mise en
place d'une solution de
nettoyage GMP

Methods to Validate
Disinfectants



CCS
Cleaning & Biocleaning

3 Édito

4 Billet humeur → **Bonjour le chat !**

5 Contributeurs → **Ils ont participé à ce numéro.**

9 Actualités → **Save the 2026 themes**

11 Microbiologie → **Zero CFU : un objectif et une illusion. Une approche holistique de la maîtrise de la contamination**

15 CCS → **Part 2: Turning constraints into opportunities to accelerate Sterility Assurance performance**

22 Désinfection → **Key Elements of a Successful Cleaning and Disinfection Program**

26 Contamination → **Améliorer la maîtrise de la contamination grâce à l'analyse de risque: un pilier de la stratégie CCS selon l'ICH Q9 et Q10**

29 Biocleaning → **The control of surfaces in cleanrooms: Questions & Answers**

34 Cleaning validation → **Methods to Validate Disinfectants**

37 Nettoyage → **Clés du succès d'un projet de mise en place d'une solution de nettoyage GMP**

41 Lumière pulsée → **Nouvelle venue dans le monde de la désinfection ?**

47 Efficacité hydrique → **Arrêté sécheresse : impacts & opportunités pour l'industrie pharma**

la vague.

janvier - février - mars 2026

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

Directrice de la Publication
Anne RIGOUTOT

Rédacteur en chef
Frédéric BAR

Comité de lecture

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

DA, conception & Coordination
Tony ZUBIOLLO, Sophie TORGUE
storgue@a3pservices.com

Impression
VL développement
42000 Saint-Just-Saint-Rambert

Editeur
A3P Association
30, rue Pré Gaudry - 69007 Lyon

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

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

Tirage : 2200 exemplaires. Imprimé sur du papier issu de forêts durables.



Les avantages de l'adhésion.

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

Depuis votre espace personnalisé sur le site a3p.org, accédez à la plus importante base documentaire de l'Industrie du propre & stérile ! Structurée et qualifiée humainement tous les jours, elle regroupe tous les contenus techniques, réglementaires et scientifiques de plus de 30 ans de retours d'expérience, de guides pratiques, de conférences, d'articles, etc. À partir de cette richesse, vous avons pensé un moteur de réponses intelligent, propulsé par IA pour vous accompagner dans votre quotidien



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



+ 5500 adhérents
à notre réseau



+ 2000 supports
de conférences scientifiques & techniques

la vague.



+ 200 articles
d'experts du Propre & Stérile



+ 20 guides
opérationnels (GST)



+ 1700 documents
réglementaires & techniques : FDA, PICs,...

→ Toutes les infos sur www.a3p.org/adhesion/

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

Édito.

Pierre DEVAUX → Membre du CA a3p

Bonjour chers adhérents.

L'année 2025 a marqué le début d'une nouvelle aventure pour nos environnements industriels fabriquant des médicaments stériles en France. Pourquoi ? En lien avec la publication de mai 2024, du nouveau Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (plus spécifiquement en lien avec la décision du 28 mai 2024, modifiant la décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication : la ligne directrice particulière intitulée "LD.1. Fabrication des médicaments stériles"), est enfin entrée en vigueur en France.

Aussi, depuis la fin de l'année 2024 mais plus particulièrement à partir de 2025, l'ANSM commence à inspecter selon ce nouveau texte réglementaire. La mise en application n'en est donc qu'à ses débuts !

2026 sera dans la continuité : démarrage de la mise en place de vos plans d'actions post inspection pour les uns et inspection pour votre renouvellement de votre certificat BPF pour les autres.

Quels sont les thèmes clés qui nécessitent toute votre attention ?

Inspection visuelle, APS, Design de vos accès (SAS et vestiaires), maîtrise de vos procédés, qualité de vos investigations en cas de déviations critiques (unité trouble en APS, essai de stérilité positif, bioburden non conforme, contrôle d'environnement non conforme en A ou B...) afin de démontrer votre connaissance microbiologique, PUPSIT, maîtrise de vos Single Use Systems, de vos connexions aseptiques, ... bref tout un programme !

Lors de notre dernier congrès à Biarritz en octobre dernier, nous avons eu la chance et le privilège d'accueillir Mme Ferré et Mme Descamps Delesalle et de suivre une conférence de Mme Ferré sur un retour d'expériences des dernières inspections selon cette nouvelle Annexe 1.



Il est fondamental pour l'avenir de notre industrie d'accentuer les échanges avec notre Autorité de Santé afin de garantir une relation de confiance permanente permettant de mettre en place des plans d'actions cohérents, pragmatiques, basés sur des vraies approches de gestion par le risque, dans le respect absolu des patients, tout en garantissant une capacité de production forte et si possible augmentée afin que la France retrouve sa vraie place de leader européen. Aucun site ne pourra être totalement compliant au texte stricto sensu mais, le pourra néanmoins au final, si la confiance est là et surtout, si les actions sont comprises et expliquées avec une vision holistique ; le plus important étant de garantir l'État de Contrôle et Dieu sait qu'il est fragile.

Cela tombe bien ! L'aboutissement de ce travail et son fil conducteur se veut la CCS ! Ce fameux document qui n'est en réalité que la suite logique de tout ce que nous faisons ou nous ferons pour garantir un niveau d'Assurance de Stérilité élevé ! Comment la réaliser ? Que doit-elle garantir ? Ce numéro de la Vague apporte des éléments de réponse. Faisons simple ! Faisons de cette CCS un vrai outil d'amélioration et non un nouveau document dogmatique, lourd et

rébarbatif ! Intégrons de la digitalisation, utilisons à bon escient l'IA, la France se veut le champion européen ! Produisons plus et surtout bien !

Une autre thématique, qui m'est chère, et qui est un sujet clé et essentiel pour garantir la stérilité de nos lots : la maîtrise des surfaces. Il s'agit, à l'heure actuelle, d'un sujet majeur d'inspection : bionettoyage, décontamination, bio-décontamination, lavage, nettoyage, séchage, désinfection, stérilisation... Autant de mots clés mal compris et surtout mal appliqués.

Ce numéro de la Vague vous apporte également des axes de réflexion sur ce sujet et nous serons ravis de vous retrouver en avril prochain à Tours pour notre événement a3p dédié à la thématique.

Nous ferons toujours le maximum pour vous apporter dans ce magazine des informations techniques et instructives pour garantir des applications pertinentes !

**Excellente année à vous
tous et bonne lecture !**

Billet humeur. Bonjour le chat !

Hervé TASSERY → Membre du CA a3p

"Ah, le bon vieux temps où les auteurs d'articles passaient des nuits blanches à suer sur leurs paragraphes d'introduction, pesant chaque mot comme une molécule fragile"

Aujourd'hui, on tape "Rédige-moi un article sur la CCS", "Peux-tu m'écrire un article sur le bionettoyage ?"

Et miracle technologique, ChatGPT (Le Chat ou un cousin plus discret du même genre), pond trois ou quatre pages impeccables, syntaxiquement irréprochables et... étrangement vides d'âme.

Même si ce n'est pas en priorité ce que l'on demande à un article scientifique destiné au magazine "La Vague", c'est vrai que nos "amis IA" ne sont pas connus pour leur humour et l'art avec lequel ils manient le second degré !

Mais ne soyons pas injustes : l'intelligence artificielle (IA) ne fait que rationaliser, compiler et mettre en œuvre un processus déjà bien huilé.

En effet, depuis toujours, la rédaction d'articles scientifiques est un exercice de formatage : introduction, méthode, argumentaires, résultats, discussion, conclusion. Un rituel presque "religieux". L'IA s'y plie avec une docilité admirable et une efficacité parfois terrifiante. Elle ne conteste pas le dogme, ne doute pas, ne plaisante pas et ne s'émerveille pas non plus. Elle aligne, elle compile.

Mais derrière la prouesse technique de l'outil, la qualité scientifique et technique des données compilées et mis en forme, une petite question tenace reste coincée dans la tête des auteurs d'articles et de leurs lecteurs. À quel moment la science cesse-t-elle d'être un discours humain pour devenir une production quasi automatisée ?

Quand les machines rédigent mieux que nous, à quoi bon apprendre à écrire ?

Quand elles font des synthèses de données et des analyses plus performantes, à quoi bon réfléchir ?

Et surtout, en résumé et globalement, à quoi bon penser ?

Certains diront que l'IA est un simple outil comme la calculatrice ou le microscope. D'autres, plus inquiets, y verront un glissement lent : la pensée scientifique, déjà prise dans les filets des mesures, des données et des indicateurs, pourrait bien se dissoudre dans la neutralité algorithmique. On ne cherche plus à dire, à expliquer, à partager quelque chose, mais à produire du texte conforme.

Pourtant, un article scientifique, n'est pas qu'une suite de données. C'est aussi une aventure intellectuelle de quelqu'un qui cherche à comprendre ou à expliquer. Et cette voix-là, même augmentée d'intelligence artificielle, reste profondément humaine et donc tremblante, partielle, passionnée...

Alors oui, l'IA peut nous aider à écrire plus vite, plus clair, plus propre. Mais surtout n'oublions pas ceci : la science n'avance pas parce qu'elle écrit bien, elle avance parce qu'elle doute, elle réfléchit et qu'elle a envie de communiquer et de partager le résultat de ses recherches ou de ses réflexions.

Et pour douter, réfléchir et communiquer, jusqu'à preuve du contraire, il faut encore un cœur qui bat et un cerveau qui pense.

Alors, vive l'IA, mais surtout vive l'humain qu'il y a derrière !



Merci à eux ! Ils ont participé à ce numéro.

Rédacteurs "Zero CFU : un objectif et une illusion. Une approche holistique de la maîtrise de la contamination."

Antoine AKAR,
Yves MOINARD,
→ Humanim Life Sciences
Antoine et Yves, après une trentaine d'années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique sont maintenant Partners de Humanim Life Sciences, société de conseil qu'ils ont co-fondée en 2020 avec quelques collègues. Ils sont en particulier actifs dans des projets de transformation de la culture Assurance de la Stérilité et plus généralement de la culture Qualité avec une approche basée sur l'éducation et la mobilisation des acteurs.

Rédactrice "CCS. Part 2: Turning constraints into opportunities to accelerate Sterility Assurance performance"

Darine BEHLOUL,
→ Sanofi
I am a pharmacist working in the pharmaceutical industry for over 20 years, I had the opportunity to work in several fields: qualification/validation, quality assurance, regulatory affairs, engineering, technology transfer, production, project management and sterility assurance. These experiences have given me a strong and transversal knowledge of the pharmaceutical industry and have consolidated my understanding of processes throughout the product life cycle. I would like to share my insights on CCS with the pharmaceutical industry network to help benefit and save time in understanding and implementing a sustainable and robust contamination control strategy. Therefore, why not use CCS as a catalyzer for industrial performance.

Rédacteurs "Key Elements of a Successful Cleaning and Disinfection Program."

James N. POLARINE,
→ Steris Corporation
James N. Polarine Jr., MA, is a Principal Consultant, Technical Services at STERIS Corporation. He has been with STERIS Corporation for 25 years. His current technical focus is microbial control in cleanrooms and other critical environments. Mr. Polarine is a 2019 PDA Michael S. Korczynski Award recipient and the 2024 PDA Service Appreciation Award recipient. He has lectured in North America, Europe, the Middle East, Asia, and Latin America on issues related to cleaning and disinfection, microbial control in cleanrooms, and validation of disinfectants.

Anne Marie,
→ Dixon Heathman
Anne Marie Dixon-Heathman is the owner and President of Cleanroom Management Associates, Inc., a consulting firm based in The Villages, FL, that specializes in competitive benchmarking, training, and auditing of clean and aseptic operations and management. She has been actively engaged in the field of contamination control for more than 40 years and has extensive experience in the areas of cleanroom operations, training, technical writing, strategic consulting, facility startup, construction protocols, and process optimization. Ms. Dixon-Heathman has trained more than one million cleanroom technicians and managers and has authored numerous books and publications on all aspects of cleanrooms throughout her career. She is a past president of IEST and serves as the Head of Delegation for the United States to ISO/TC 209, Cleanrooms and associated controlled environments.

Rédactrice "Améliorer la maîtrise de la contamination grâce à l'analyse de risque: un pilier de la stratégie CCS selon l'ICH Q9 et Q10."

Céline MARGERIE,
→ Cophaclean

Rédacteurs "The control of surfaces in cleanrooms: Questions & Answers."

GIC Biocleaning & Cleaning,
→ a3p

Rédacteur "Methods to Validate Disinfectants."

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

Rédacteurs "Clés du succès d'un projet de mise en place d'une solution de nettoyage GMP."

Sandrine DUCLOS
→ Virbac
Isabelle HUCHARD
→ TECNIPLAST
Laurent SIMON
→ Cophaclean

Rédacteurs "Nouvelle venue dans le monde de la désinfection ?"

Barbara NIBOUCHE,
Bruno ROBERT,
Christophe DUFOUR,
→ Biopulz

Rédacteurs "Arrêté sècheresse : impacts & opportunités pour l'industrie pharma."

Guillaume GENTIL,
→ STERIGENE
Abdel KHADIR,
→ eKope

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 ←

2026 edition topics.

April/May/June N°89 Microbiology & Supply

(booking deadline: February 1, 2026)

July/Aug./Sept. N°90 eCompliance & Visual inspection

(booking deadline: end of April)

Oct./Nov./Dec. N°91 October Biarritz Hot topics

(booking deadline: July, 30)

Forum
→ **Tours, France**
1 & 2 April 2026

2 Days

14 Conferences

4 Partners Sessions

1 Exhibition

**Optimization of Good Practices and Cleaning
Cycles Cleaning Validation Strategy/Monitoring**

Wednesday, April 1

Conferences

Cleaning and disinfection strategy	Pierre DEVAUX → THERAXEL & Lauriane ZUCHUAT → CORDEN PHARMA
Hygienic design of premises and equipment	→ GIC cleaning
Design and design of premises for pharmaceutical use: examples of design-related contamination and good practices	Erwan BILLET → HYDIA
Design and optimization of a cleaning cycle	Marie-Bénédicte TESSIER → VETOQUINOL & Sandrine DUCLOS → VIRBAC
Cleaning validation: worst case definition and acceptance criteria	Julie RACAUD → LAB. AGUETTANT & Lauriane ZUCHUAT → CORDEN PHARMA
Good practices for decontamination premises including the right types of cloths, phases and how to avoid contamination	Emmanuel BLANC → NOVO NORDISK & Nicolas PALLUET → CONTEC Europe
How to integrate a new detergent for cleaning equipment? How to validate?	Marion DUMONT → CHRISTEYNS
Selection of a cleanroom disinfectant + Disinfectant residues management and mitigation	Denis STREITT → ECOLAB

Thursday, April 2

Conferences

Authorization and control of visual inspection carried out during the cleaning stages	Maryline DOUEZ → NOVO NORDISK & Christophe GAMBLIN → THERAXEL
Managing Class A/B entrants: manual versus automatic	Marie-Bénédicte TESSIER → VETOQUINOL & Elsa LAJUS → FAREVA Pau
Implementation of a strategy for validating the cleaning of surfaces in indirect product contact (bowl, cap, isolator, freeze dryer, etc.) according to the requirements of Appendix 1	Sandrine DUCLOS → VIRBAC & Laurent SIMON → COPHACLEAN
Digitalization of cleaning	Guillaume GARREAU → HALEON
Validation strategy for cleaning isolators in a powdery (non-sterile) area	Guillaume BONNEAU → NOVO NORDISK & Solenn JANVIER → PIERRE FABRE
Monitoring of cleaning processes: premises and equipment	Asma DERRADJI → SANOFI

Actualité. vos rendez-vous en 2026.

Compliance et Efficience à l'ère du Digital

Revue des données,
Data integrity, Nouvelles
règlementations, Applications,
innovantes

conférences - sessions partenaires -
exposition

→ **Lyon, France**

4 & 5 février 2026

Microbiology

conférences - sessions partenaires -
exposition

→ **Madrid**

24 février 2026

Aseptic Process & Low Bioburden

conférences - sessions partenaires -
exposition

→ **Lausanne, Suisse**

3 & 4 mars 2026

Annex1 GMP Eu & Quality Risk Management

New ICH Q9, APS, AI,
Implementation of a new
production line, Environmental
monitoring

conférences - exposition

→ **Copenhague, Danemark**

10 mars 2026

RSE

conférences - exposition

→ **Dijon, France**

12 mars 2026

Nettoyage & Désinfection

Optimisation des Bonnes
Pratiques et des cycles de
nettoyage, Stratégie de validation
du Nettoyage, Monitoring

conférences - ateliers - exposition

→ **Tours, France**

1 & 2 avril 2026

Cannabis thérapeutique

conférences - exposition

→ **Casablanca, Maroc**

23 avril 2026

A3P Algérie

conférences - exposition

→ **Alger, Algérie**

19 mai 2026

A3P Belgique

conférences - exposition - visite de site

→ **Belgique**

28 mai 2026

Bioproduction A3P & MabDesign

conférences - sessions partenaires -
exposition

→ **Lausanne, Suisse**

2 & 3 juin 2026

Distribution Pharmaceutique

Maitrise des transporteurs,
Stockage, Gestion des
températures

conférences - exposition

→ **Lyon, France**

9 & 10 juin 2026

Cosmétique

Conditionnement primaire,
Qualité des articles de
conditionnement, Matériaux
recyclés, Nettoyage et
désinfection des remplisseuses

conférences - exposition

→ **Lyon, France**

11 juin 2026

Congrès A3P Maroc

conférences - ateliers - exposition

→ **Marrakech, Maroc**

11 & 12 juin 2026

Aseptic Process

conférences - sessions partenaires -
exposition

→ **Madrid, Espagne**

16 & 17 juin 2026

... La suite du calendrier,
sur www.a3p.org

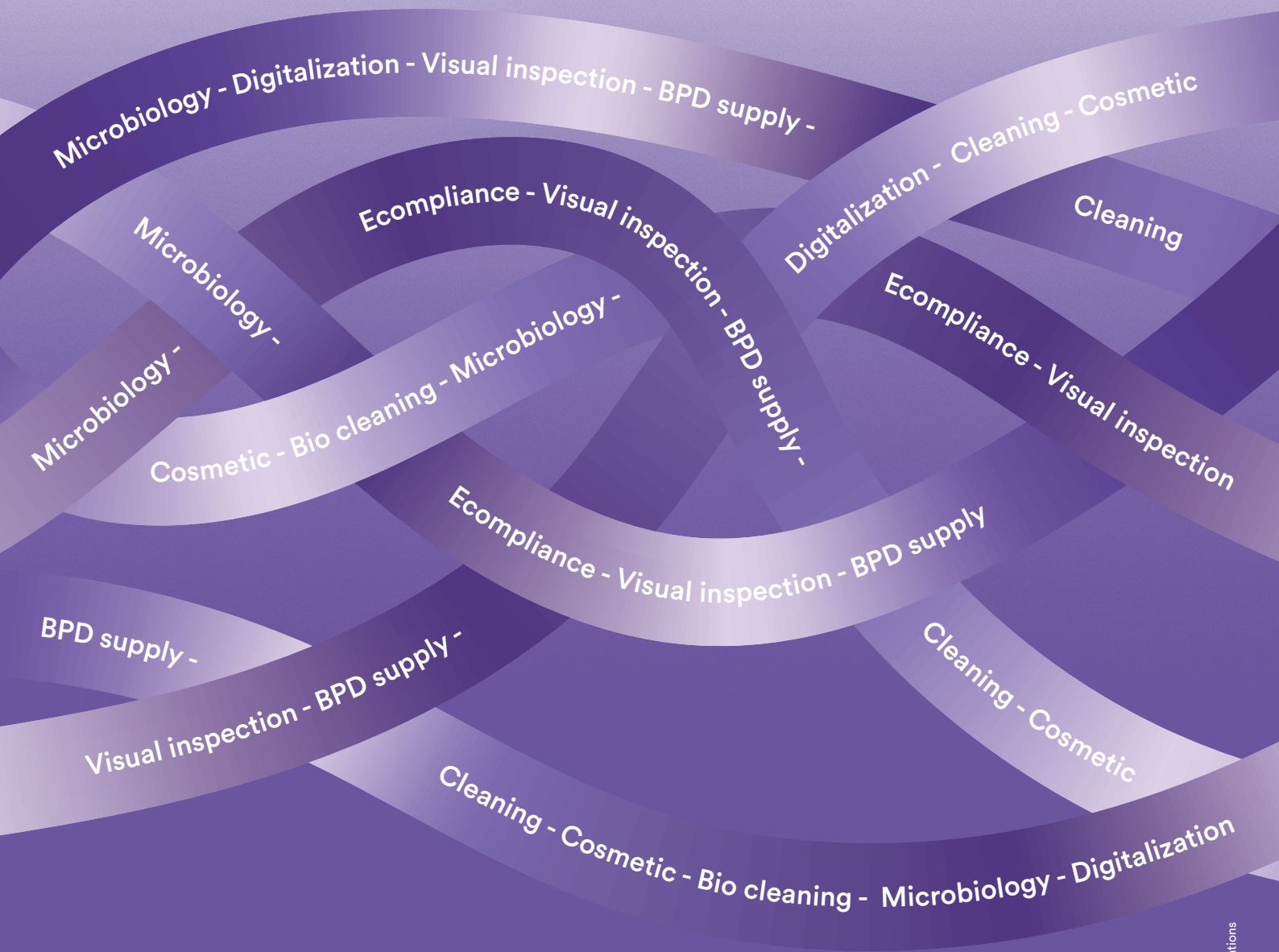


Programmes
& inscription
www.a3p.org



Save the 2026 themes

programs & registration



All next events
←

Join our network
Linked 



First-Gen

Second-Gen

NEXT-GEN

More Than Recombinant. It's Recombinant Cascade.

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)

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.**

pyrosmartnextgen.com

Nettoyage et désinfection conformes à l'Annexe 1

Contec CyChlor

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

Contec ProChlor

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

Contec PeridoxRTU

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



Contec NeutraKlean

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

Contec 70% Alcohol

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

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

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

Quand le nettoyage est essentiel

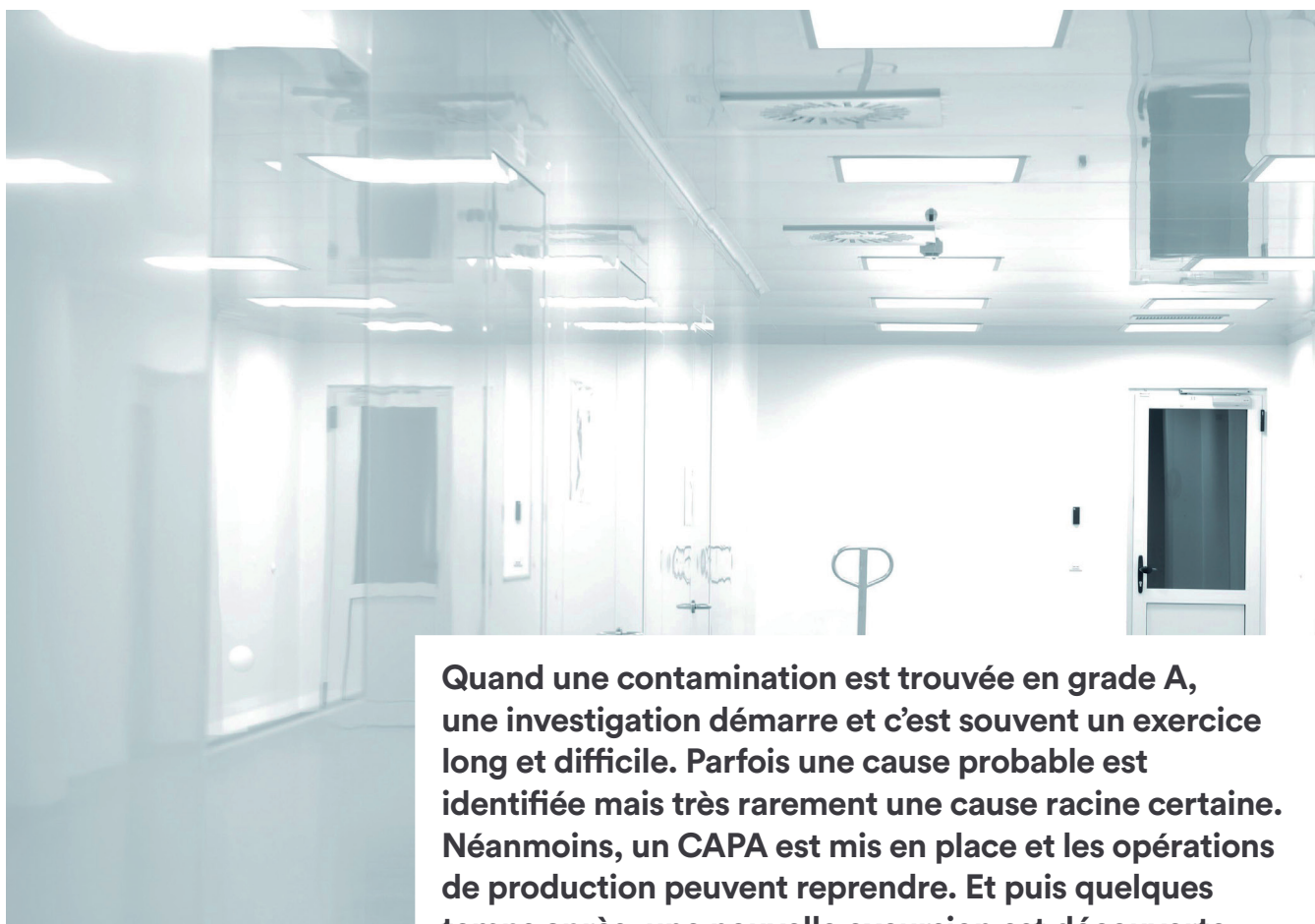
SCANNEZ MOI



Microbiologie.

Zero CFU : un objectif et une illusion. Une approche holistique de la maitrise de la contamination.

Yves MOINARD & Antoine AKAR → Humanim Life Sciences



Quand une contamination est trouvée en grade A, une investigation démarre et c'est souvent un exercice long et difficile. Parfois une cause probable est identifiée mais très rarement une cause racine certaine. Néanmoins, un CAPA est mis en place et les opérations de production peuvent reprendre. Et puis quelques temps après, une nouvelle excursion est découverte.

Cela veut-il dire que le CAPA était inefficace ou que la cause de la contamination précédente n'était pas la bonne ?

Quelle que soit la réponse, le site de production ou l'organisation qualité peuvent être mises en difficulté pour leur capacité à conduire une investigation de manière efficace ("Root Cause Analysis deficiencies") ou que les CAPAs identifiés ne sont pas efficaces (CAPA effectiveness check).

Cet article va tenter d'apporter un éclairage nouveau pour aller vers une maîtrise pérenne de contamination.

1. Les limites du contrôle de l'environnement

Historiquement, on considérait que la surveillance microbiologique comme les monitorings environnementaux (EM) permettait de montrer, voire de démontrer la bonne maîtrise des opérations aseptiques.

Or, le monitoring environnemental n'offre que des informations très limitées.

D'abord la capacité des méthodes classiques (milieux de croissance en gélose ou liquide pour les APS) à faire pousser un microorganisme potentiellement vivant en grade A est très faible. Les taux de recouvrement sont difficiles à déterminer avec précision car ils dépendent de nombreux facteurs (nature du microorganisme, état de viabilité, etc.), mais on sait qu'ils sont en général faibles, voire très faibles.

Par ailleurs, les prélèvements sont spatialement limités. Si une gélose contact est négative à une localisation donnée cela ne veut pas dire que toute la surface que le prélèvement est censé représenter est dépourvu de microorganisme. Il en est de même pour les prélèvements d'air.

D'autre part, les contrôles de l'environnement sont ponctuels dans le temps. En grade A, les comptages particuliers sont continus mais il n'en est pas de même pour les contrôles microbiologiques avec une capacité de "capturer" tous les événements qui est statistiquement très limitée.

Compte tenu du faible niveau d'informativité du contrôle de l'environnement, si une contamination est trouvée, combien d'autres micro-organismes sont présents ?

A l'inverse s'il n'y a pas de micro-organisme détecté, comment peut-on affirmer l'asepsie de la zone ? Ce sont là les limites des contrôles de l'environnement qui peuvent produire l'illusion que la zone est dépourvue de contaminants. L'absence de détection de microorganisme en Grade A est bien une attente mais également une illusion.

La métaphore du pêcheur est bien connue. Ce n'est pas parce qu'un jeune pêcheur n'attrape pas de poisson qu'il n'y pas de poissons dans l'étang. Mais plus il y a de poissons dans l'étang, plus la probabilité que le jeune pêcheur en attrape est élevée



Trop souvent l'industrie s'appuie sur ces contrôles environnementaux pour assoir sa stratégie de construction de la maîtrise de la contamination. Cette posture n'est plus admise, en particulier depuis la publication de la dernière révision de l'Annexe 1 de l'EudraLex en 2022.

La maîtrise de la contamination repose en réalité sur une approche holistique qui intègre les différents éléments permettant de construire une politique de maîtrise basée sur le design des systèmes de barrière, les processus de réduction de la bio-charge et sur leur mise en œuvre.

2. La protection du "sanctuaire"

Les principes de la production aseptique sont conceptuellement très simples mais en même temps très complexes dans leur mise en œuvre.

Il s'agit d'atteindre un niveau de contamination microbiologique nul (le "0 CFU") et particulaire très faible (< 100 particules de 0,5 microns par pied cube) dans la zone où le produit et les contenants sont exposés : le Grade A, que nous appelons le "sanctuaire aseptique".

Comme dans l'antiquité égyptienne où le sanctuaire de la tombe du pharaon

était une salle interdite protégée par une série de salles adjacentes à l'accès de plus en plus restreint, le Grade A est une zone où l'intervention humaine n'est pas souhaitable et que l'on protège par une série de salles propres de propreté croissante.

Le défi est de taille : en effet, la bio-charge à l'extérieur de l'usine de fabrication est très élevée (des millions de particules et de micro-organismes par mètre carré ou mètre cube), inconstante et non maîtrisable. Cet élément d'entrée impose des processus progressifs de réduction de la bio-charge qui soient robustes, capables de réduire un large spectre de micro-organismes en quantité de départ très importantes.

3. Les 4 éléments de protection du sanctuaire

Afin de protéger le sanctuaire du Grade A du monde extérieur "hostile" (en termes de charge microbiologique et particulaire), la plupart des sites de production stérile présentent différentes "couches" de protection telles que représenté dans le schéma 1.

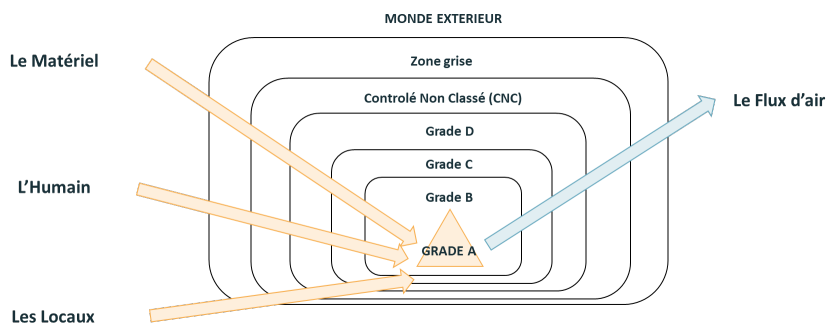
Toutes les couches ne sont pas toujours présentes. Deux exemples typiques sont les suivants :

- L'absence de zone CNC dans certaines usines : dans ce cas, la transition entre la zone "grise" et le Grade D devra faire l'objet d'une attention très particulière

- L'utilisation d'un isolateur permet de s'affranchir du Grade B : en conséquence, les phases où l'isolateur est ouvert (e.g. montage) et où donc le sanctuaire du Grade A est exposé au Grade C impliquent des précautions et protections supplémentaires.

Nous allons maintenant détailler les différentes mesures qui doivent être prises autour de 4 éléments principaux (le matériel, le personnel, les locaux, les flux d'air) dans le cadre de la fabrication d'un médicament stérile.

↓ Schéma 1 : Principes généraux de l'Assurance de la Stérilité



3.1 Le matériel

Les processus de réduction de la bio-charge vont depuis la stérilisation par la vapeur (un des processus les plus robustes) jusqu'à la désinfection manuelle (processus le plus fragile). La nature chimique et/ou physique de la désinfection ou de la stérilisation est un élément important mais les aspects de mise en œuvre (automatique ou manuel) le sont également. L'analyse des deux éléments (système de réduction de la bio-charge et mise en œuvre) pris de manière holistique doit permettre d'établir la stratégie la plus adaptée aux process et à son design et d'identifier les risques résiduels.

Les processus de réduction de la bio-charge se font en général à l'interface entre deux niveaux de propreté différents afin de nettoyer et de diminuer la bio-charge sur les matériels ou les équipements. Cela se fait par exemple avec des autoclaves entre des zones de classe C et des zones de classe B. Cela peut également être le cas pour de la bio-décontamination par peroxyde d'hydrogène en phase gazeuse entre classe C et classe B.

Il existe des pratiques avec réduction de la bio-charge par désinfection du matériel dans les sas matériel. Si la désinfection se fait de manière manuelle alors elle est sujette à la variabilité humaine qui est difficilement contrôlable et donc difficilement validable. Il y a un risque de contamination qu'il est difficile de quantifier. C'est probablement un des risques principaux si la charge microbiologique entrante augmente pour différentes raisons comme évoqué plus loin.

Il est également possible d'avoir un matériel déjà stérilisé et suremballé afin de pouvoir le transporter vers des classes plus propres en retirant une couche d'emballage au passage vers une classe de niveau de propreté supérieure.

Ces processus de réduction de la bio-charge ou de "containment" sont critiques et doivent faire l'objet d'une analyse poussée avec identification des risques et bénéfices associées aux différentes options possibles.

3.2 L'humain

S'il n'est pas possible de stériliser ou de désinfecter, alors il faut emballer l'objet pour contenir les contaminants dans son "emballage". C'est, par exemple, ce qui est fait pour le personnel entrant dans les zones à atmosphère contrôlée (ZAC).

Le personnel arrivant dans l'usine retire ses habits de ville pour revêtir une tenue

usine. Cette tenue a pour objectif de limiter les contaminations apportées par les vêtements qui ont traversé l'extérieur de l'usine. De plus en plus d'usines possèdent une zone propre non contrôlée (CNC) qui protège le grade D de l'intérieur de l'usine. C'est une première barrière où le personnel ajoute une protection comme par exemple, une coiffe, un cache-barbe, une blouse et des surchaussures. A partir de cette zone CNC, le personnel entre via des sas dans les zones classées de propreté croissante et à chaque passage de barrière (sas entre deux classes), des protections supplémentaires sont portées pour finalement totalement "envelopper" l'opérateur.

La dernière révision de l'Annexe 1 ne permet plus l'entrée de personnel dans le sanctuaire aseptique (grade A) car le risque de contamination est trop grand. Pourtant, il existe encore de nombreuses situations où le design des installations imposent la présence d'opérateurs en grade A, en particulier pour les produits lyophilisés où il faut transporter les flacons partiellement fermés depuis la ligne de remplissage vers les lyophilisateurs. Sachant que l'humain est la première source de contamination, et même si tout est mis en œuvre pour contenir au mieux les germes humains (habillage) cela reste fragile. Il est donc presque "normal" de trouver un certain taux de résultats positifs en grade A si du personnel travaillent dans ces zones. Nous avons rencontré de nombreuses situations de ce type et lorsqu'une contamination est retrouvée une investigation est initiée alors que la probabilité de trouver une cause spéciale est quasi nulle puisqu'il s'agit ici d'une cause commune au design de l'installation.

Les technologies barrières permettent de protéger le produit et plus généralement les surfaces critiques. L'Annexe 1 va dans ce sens et privilégie ces technologies barrières. Il est aujourd'hui interdit de construire de nouvelles unités aseptiques en utilisant les ancestrales zones aseptiques A dans B.

Si les technologies barrières offrent des avantages certains et diminuent les risques de contamination, il existe des risques propres qu'il convient d'analyser. En particulier, les questions relatives aux transferts de matériels dans un isolateur doivent également être étudiées avec soin. C'est une route de contamination potentiellement massive peu étudiée car les technologies barrières et l'isolateur en particulier donnent un faux sens de sécurité. Toutes les précautions nécessaires dans les processus de réduction de la bio-charge des matériels

sont applicables aux technologies barrières comme aux technologies classiques.

3.3 Les locaux

Quel que soit le processus de réduction de la bio-charge, il faut un système de barrières entre l'extérieur de l'usine et le sanctuaire aseptique. Ces barrières doivent bloquer les contaminations et permettre le maintien d'un environnement progressivement de plus en plus propre pour finalement arriver au statut aseptique du grade A.

Les entrées et les sorties entre deux zones de propreté différentes se font par des sas pour le personnel d'une part et pour le matériel d'autre part.

Les sas permettent d'isoler les zones entre elles lors de l'ouverture des portes. Quand une porte est ouverte côté "sale", alors la porte côté "propre" doit être fermée. Le sas est alors devenu "sale" et il faut un certain temps pour retrouver le niveau de propreté "propre". Ce temps est appelé "recovery time" bien défini dans les normes ISO 14644 et dans l'Annexe 1.

Au fur et à mesure que l'on se rapproche du sanctuaire de Grade A, le niveau de nettoyage et de désinfection des salles augmente en fréquence et en intensité.

3.4 Les flux d'air

Les barrières sont gérées par les flux d'air qui "poussent" les contaminants des zones les plus propres vers les zones moins propres. C'est le principe du piston d'air et des cascades de pression entre classes de propreté différentes. Pour assurer et maintenir ce flux d'air, une différence de pression d'un minimum de 10 Pascal doit exister entre deux classes particulières. Ce flux permet également d'évacuer l'air vers les zones les moins propres lors de l'ouverture des portes des sas.

4. De l'analyse au cas par cas vers une véritable approche holistique

On voit là que ces notions simples peuvent trouver des déclinaisons multiples. A chacune de ces déclinaisons, de nouveaux risques peuvent apparaître. Comme nous l'avons évoqué, un des risques principaux est représenté par les actions manuelles car elles sont, par nature, dépendantes de l'humain. La reproductibilité ne peut donc pas être démontrée.

Quand les grands principes de la réduction de la bio-charge d'une part et du transfert d'une zone de propreté à une zone de propreté supérieure d'autre part sont établis, alors la validation (EMPQ, APS) peut avoir lieu. Les résultats de

la surveillance microbiologique EM permettent alors la vérification que l'exécution dans le design défini produit les résultats attendus et en particulier zéro contamination en grade A.

Dans la grande majorité des cas, c'est bien une absence de contamination qui est attendue et observée. Quand un résultat est différent de zéro, il y a le plus souvent une investigation sur le lieu de la contamination et au moment de la contamination car une recherche de causalité dans l'espace et le temps est la première réaction.

Compte tenu de la complexité des processus intimes mis en œuvre dans la réduction de la bio-charge et du transfert de classe en classe, il est plus judicieux de regarder le résultat dans un environnement plus large. Le résultat positif doit être interprété comme un signal d'alerte sur une fragilité potentielle du système dans son ensemble, pas sur la contamination ponctuelle en elle-même.

La question devrait être : qu'est ce qui peut dysfonctionner dans le dispositif en place en termes de design et/ou d'exécution qui ne permet pas une protection suffisante du sanctuaire du Grade A ?

Le signal lancé par un résultat différent de zéro n'est pas forcément lié à un

événement survenu dans l'enceinte de l'usine.

Par exemple si la bio-charge à l'extérieur de l'usine augmente significativement, le système en place peut ne plus être suffisant pour contenir cette augmentation de la bio-charge. C'est une situation typique si des travaux de construction se font à proximité de l'usine ou du bâtiment concerné en raison de l'augmentation de germes de l'environnement souvent plus résistants aux désinfectants classiques. C'est aussi le cas par exemple à l'automne avec une augmentation des spores de champignons qui sont aéroportées.

En réalité, seul un regard holistique au travers d'une analyse systémique peut permettre de trouver les failles du système. C'est ainsi que les causes les plus probables d'une contamination détectée en grade A peuvent trouver des réponses bien en amont du lieu de la contamination. La notion de Contamination Control Strategy (CCS) introduite par la dernière révision de l'Annexe 1 reflète parfaitement cette approche car elle incite les industriels à mettre en place de manière systémique un ensemble de mesures pour protéger le sanctuaire du Grade A.

Conclusion

Cette vision holistique de la maîtrise de la contamination repose sur les hommes et les femmes du site de production. Que ce soit dans la définition des approches et des stratégies que dans leur mise en œuvre c'est par les hommes et les femmes que le succès est possible. Les meilleurs processus de réduction de la bio-charge, les meilleures barrières entre classe restent inopérantes sans des personnes compétentes et engagées.

C'est par l'éducation, comprendre le pourquoi des requis, que les principes de l'assurance de la stérilité trouvent des déclinaisons concrètes pour la maîtrise de la contamination. Chaque acteur doit devenir le gardien du sanctuaire et cette posture doit s'inscrire dans la culture du site et de l'entreprise tout entière.

Les industries pharmaceutiques qui ont intégré l'assurance de la stérilité dans leur programme d'éducation et dans leur culture ont un avantage compétitif certain car plus à l'abri des observations réglementaires tout en augmentant la qualité des produits et la performance globale.



**D2C·Life
science**

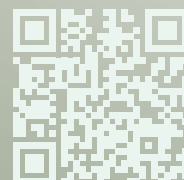
**We drive GMP excellence
based on Risk Management applied to compliance
and organizational processes.**

Through data-driven insights and hands-on leadership, we empower organizations to move beyond compliance, optimize operations, and create lasting impact.

**Willing to learn more and get a demo
of our data-driven approach including
use cases?**



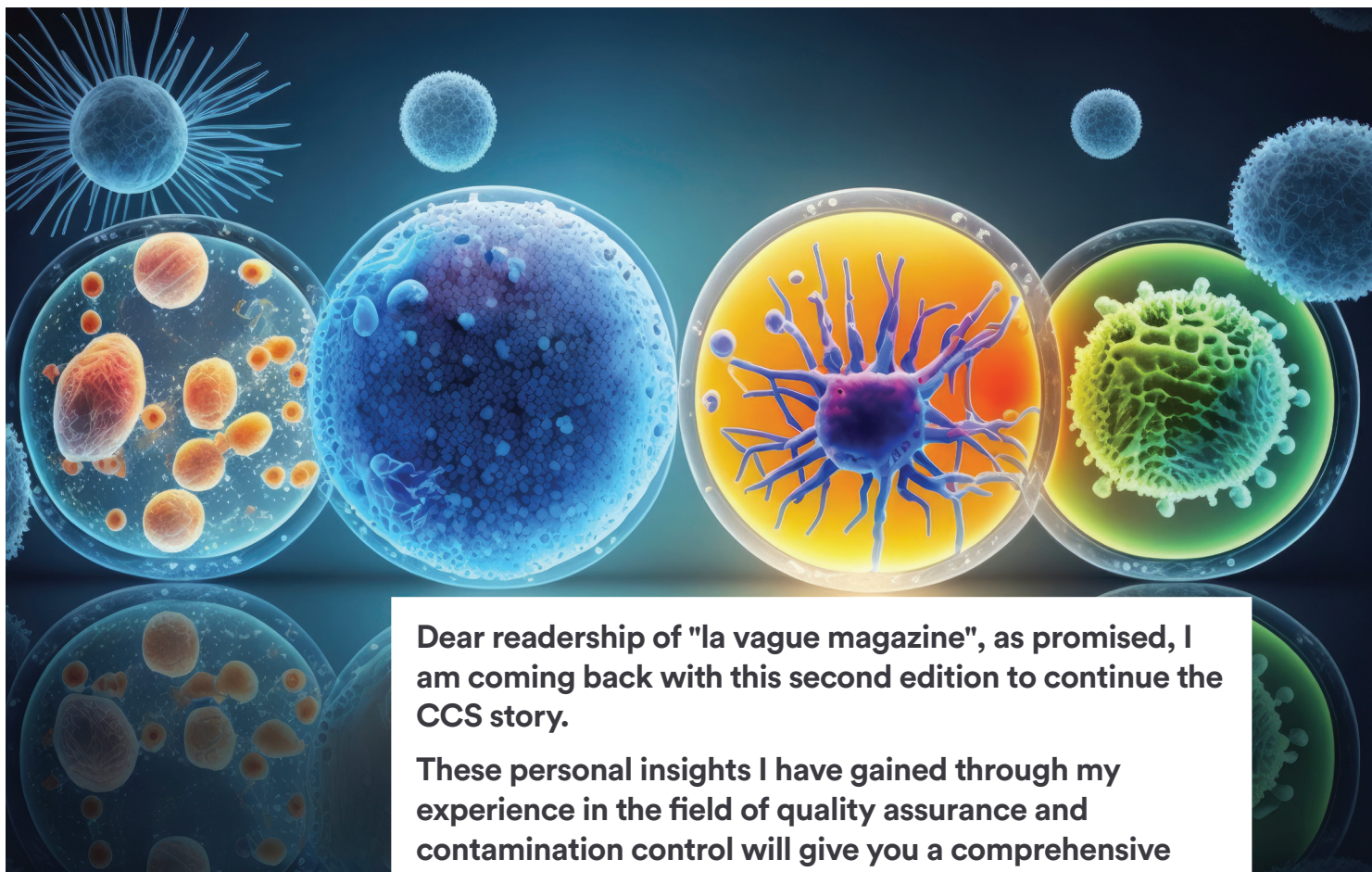
Contact us at contact@d2c-lifescience.com
Phone : +33 3 88 81 87 52 / Address: 4 Rue Jean Marie Lehn - 67560 Rosheim - Grand-Est - France



CCS.

Part 2: Turning constraints into opportunities to accelerate Sterility Assurance performance.

Darine BEHLOUL → Sanofi



Dear readership of "la vague magazine", as promised, I am coming back with this second edition to continue the CCS story.

These personal insights I have gained through my experience in the field of quality assurance and contamination control will give you a comprehensive and structured approach and guide you in your efforts to comply with GMP Annex 1 and, not only, because it will help you to be aware that regulatory compliance often perceived as a constraint, is a real accelerator of quality performance and particularly of sterility assurance performance.

Indeed, once the big picture of CCS is understood (explained in my previous article-part 1), your PQS embraced contamination control requirements, there are still a series of operational and organizational aspects that are essential to address before the benefits of a sustainable CCS system can be fully appreciated.

At the end of this article, I am giving some perspectives regarding a crucial up-coming strategic transformation of pharmaceutical industries making using contamination control data in day-to-day decisions possible, predicting and saving coming issues of contamination.

The following topics will be addressed:

- How to make CCS an efficient tool to drive performance?
- A sustainable CCS leads to an effective Inspection Readiness and Compliance Plan
- Insights into the coming strategic transformations of pharmaceutical industries to accelerate compliance with the GMP Annex 1 regulation

1. How to make CCS an efficient tool to drive performance?

In this part, I will focus on the importance of implementing a sustainable CCS, and how to achieve a level of maturity necessary for driving performance. Providing answers to the following questions will guide my analysis:

- What are the key elements to consider for achieving a sustainable and effective CCS?
- How to use CCS as a tool for driving performance in the pharmaceutical industry?

As already explained, CCS is coming reinforcing the PQS as a quality management system with a contamination control dimension. To be effective, CCS should be sustainable and embedded in the company's organization. If this level of maturity of the PQS is achieved, quality and industrial performance are certainly guaranteed.

So, what are the key elements to consider for achieving a sustainable and effective CCS?

Let's see together the three " MUST HAVE " prerequisites to be in place in the company and redesigned if necessary to facilitate CCS implementation and sustainability:

1.1 CCS Governance: Organizational Factor

Clear roles and responsibilities regarding contamination control are a key element in the organization at all stages and during the entire lifecycle of the product (see part 1). For sterile products manufacturers, the existence of a well-orchestrated and efficient Sterility Assurance Governance with clear pathways for escalation is one of the most important tools to ensure CCS sustainability.

This Sterility Assurance Governance is crucial for driving CCS culture and awareness; risk culture related to contamination control and continuous improvement....

In order to make this organization efficient, it is essential to define key positions that require expertise in sterility assurance, sensitivity to quality culture and experience in quality management. People with influence skills will be helpful to drive changes and continuous improvement related to contamination control. Several levels of Sterility Assurance Governance are required depending on the size of the company and the number of production shopfloors and technologies, involving production, sterility assurance and operational quality as a minimum and other ad 'hoc stakeholders' such as maintenance, QC lab and project leaders as appropriate.

It is important to involve production staff, including management, as key partners in contamination control. In this way, this governance will enable production to take ownership of contamination control and be aware of the associated risks for making the best decisions at the most appropriate time.

Sterility Assurance Governance with the right decision makers will ensure that:

(Figure 1: Example of CCS Governance model)

- The entire process is under control
- The contamination risks are identified and managed using the PQS tools

CCS performance and residual risks are escalated to the appropriate level of Governance for endorsement, mitigation action validation and prioritization of investment if necessary.

In your company, have you taken the time to evaluate whether existing governance structures meet the need for CCS sustainability?

It is therefore time to start thinking about your own organization and how to apply this guidance in order to define the best mechanism to put in place to facilitate the implementation of a sustainable Contamination Control Strategy.

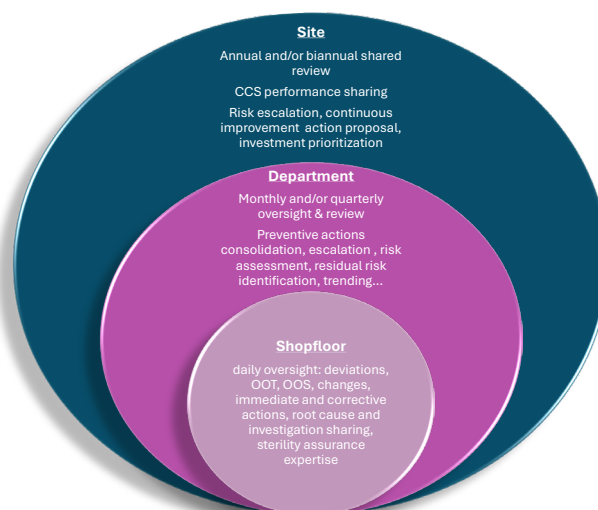
1.2 CCS Anatomy : Organizational & Documentary Factors

The position of the CCS in the PQS and the mapping of its relationship with all the existing quality management processes in the company will clarify the organizational model and help to avoid duplicates and ambiguities.

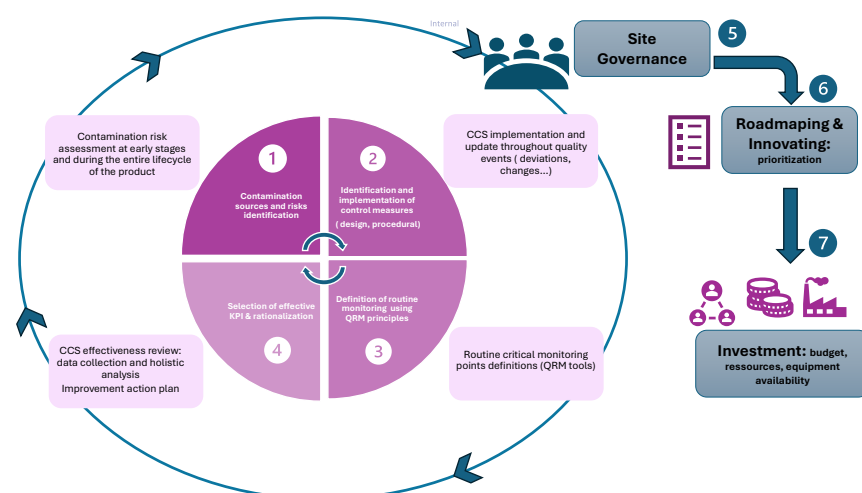
Building a thoughtful and meaningful CCS is fundamental for the understanding of contamination issues and the structuring of the handling of these events in order to better understand the weakness of the actual strategy and to establish a permanent link with the CCS and how to update it

The structure of the CCS is very helpful for:

- The understanding of the strategy implemented in the company to prevent contamination:
- CCS mechanism (see Figure 2)
- CCS documents architecture



↑ Figure 1 : Example of CCS Governance model



↑ Figure 2 : CCS Mechanism

- CCS governance and responsibilities (see Figure 1)
- CCS-related quality & performance reviews (see Figure 3)
- Giving a simple and high-level explanation of every process (the grouping of similar processes in term of contamination control measures is possible) and making the link to existing documents (production instructions, validation documents....)
- Describing clearly the contamination control measures already in place (categorization by design, procedural, organizational and technical measures) to manage our identified risks
- Defining the adapted monitoring programs using QRM principles capable to detect any breach in contamination control (EM sampling program, maintenance program, Cleaning & Disinfection program, utilities sampling program...)
- Handling contamination investigations, impact assessment and identifying continual improvement pathways (CAPA)

As illustrated in Figure 2, the CCS mechanism of your company should be understood internally and easy to explain during inspections. This holistic overview shows that contamination control is a priority in your organization and will reinforce health authorities' trust and brand image.

Ultimately, this ingenious anatomy of the entire CCS will ensure consistent performance by introducing a coming lifestyle transformation and why not a "Paradigm Shift" by acting before problems arise and stop wasting energy dealing with contamination issues with a short-term vision.

1.3 CCS performance review: Strategic factor

In your company, do you assess your CCS performance and take it into consideration in your global industrial performance assessment?

As you know, the actual GMP Annex 1 emphasizes the use of CCS for continuous improvement and performance optimization. The question then arises: how do you put this into practice?

Once your CCS is built, understood and its mechanism is smooth-running, it's crucial to measure its effectiveness. The selection of appropriate metrics (measurable) issued from the existing routine monitoring programs imbedded in the PQS should be thought of and rationalized.

Ideally, every CCS element should be assessed with at least one metric to ensure at the end of the exercise that all CCS elements are under control. To be valuable, a tiny mapping of each CCS element should be performed as illustrated in the Figure 3 for "Design of the process" and "Premises" in the aim of identifying the CPP's, CMA, IPC and CQA the routine monitoring defined in the PQS and the most important indicator to measure the contamination state of control of the concerned CCS element.

In the example about: "Design of processes" in the figure 3, we can consider the percentage of failures of microbial testing to measure the overall CCS effectiveness during process steps. This indicator is reflecting the final result on the product of all the control measures in place. To complete this metric, it's also valuable to consider the percentage and criticality of quality events (deviations, complaints, audit findings...) related to process design weakness or operational failures (leakage of the product, PUPSIT

failures....) leading to unexpected production breaks. As isolated incidents that are handled correctly may be harmless, repeated ones are often indicative of a loss of control and need to be treated with the highest interest.

In the example about: "Premises" in the figure 3, we can consider the percentage of EM excursions as this indicator is reflecting the final result on the environment of all the control measures that are in place. To complete this metric, it's also valuable to consider the percentage of failures of requalification and reclassification exercises and the percentage and criticality of quality events related to design weakness of the premises.

I invite you to perform this exercise for all CCS elements to rationalize CCS KPI selection. Through this detailed mapping and analysis of these two concrete examples, we can define two levels of metrics:

- CCS KPI Level 1: identification of weak signals predicting contamination that must not be ignored in order to achieve accurate and proactive CCS management.
- CCS KPI Level 2: Statement of confirmed contamination breaches that only allow for a macro and reactive management of CCS.

Certainly, this in-depth mapping is time consuming but it's crucial to select the key indicators of CCS performance ensuring proactive management in order to avoid critical events happening. These critical events are undeniably more time-consuming and lead undoubtedly to insufficient performance. Of course, the integration of these indicators in our routine monitoring and the design of an effective trending strategy are fundamental for achieving this goal.

2. How to use CCS as a tool for driving performance in the pharmaceutical industry?

It's interesting to perform a CCS performance review on a regular basis to be able to measure the Sterility Assurance performance at any time and to make the appropriate decisions and orientations according to the trends and risks. To achieve this goal effectively, manufacturers should establish a structured and robust approach for data real time collection and consistent analysis in order to identify recurring patterns, anticipate potential problems and take proactive measures before

product quality is affected. This is also highlighted in the EU GMP that emphasizes the importance of trending to maintain process stability and product quality (Sections 9 and 5.2 of EU GMP Annex 1)

Data collection and analysis are subjects of considerable interest. Indeed, how can we manage the big data generated in the running processes, understand it, categorize it, analyze it and, not least, correlate it to gain a thorough understanding of our process with the relevant strengths and weaknesses?

The undeniable solution for facilitating data processing is **data digitalization**. And not only that, once the digital data is available, it will need to be structured, key data will need to be tracked and the right connections between the different systems will also need to be established. At this time, interesting correlations between data, process performance and product quality outcome will need to be examined. I will leave you to presume that this is a full-value digital transformation project for the company, requiring thoughtful anticipation with very clear quality and business needs and objectives.

Once data is readily accessible and verified, we can leverage historical data to set CCS key performance indicator (KPI) targets and adopt proactive behavior and management.

Depending on the size of your company, this digital transformation will be more or less valuable and time-consuming. Consequently, the value of the service provided must be assessed. Let me give an example of a site producing one or two products in one shopfloor, it's obvious that managing CCS performance review will be easier and can be centralized in the Annual Product Review for example. It

needs some adjustments of the APR, but the exercise is easier, and digitalization is simpler. In contrast to a multi-product, multi-stage site, where the amount of data is much more significant and how it is analyzed depends on the stage of the process and many other factors. In this case, a well-designed digital solution is essential to facilitate the exercise and make it more effective and more time efficient.

Let's return to GMP Annex 1 in **section 3.1** that emphasizes that the PQS of manufacture's should embrace the specific requirements of sterile product manufacture as discussed in part 1 of my article. The CCS & the PQS must work in harmony and the conclusion of the CCS performance review must be communicated to the top management on a regular basis and whenever necessary (see CCS Governance and the following highlighted requirement 3.1-part v) to oversee the state of control throughout the facility and throughout the product lifecycle and make the right decisions and strategical orientations related to contamination control management (see Figure 2).

"3.1 The manufacture of sterile products is a complex activity that requires specific controls and measures to ensure the quality of products manufactured. Accordingly, the manufacturer's PQS should encompass and address the specific requirements of sterile product manufacture and ensure that all activities are effectively controlled so that the risk of microbial, particulate and endotoxin/pyrogen contamination is minimized in sterile products. In addition to the PQS requirements detailed in Chapter 1 of the GMP guidelines (Part I - Basic Requirements for Medicinal Products), the PQS for sterile product manufacture should also ensure that:

1. An effective risk management system is integrated into all areas of the product life cycle with the aim of minimizing microbial contamination and to ensure the quality of sterile products manufactured.

2. The manufacturer has sufficient knowledge and expertise in relation to the products manufactured and the equipment, engineering and manufacturing methods employed that have an impact on product quality.

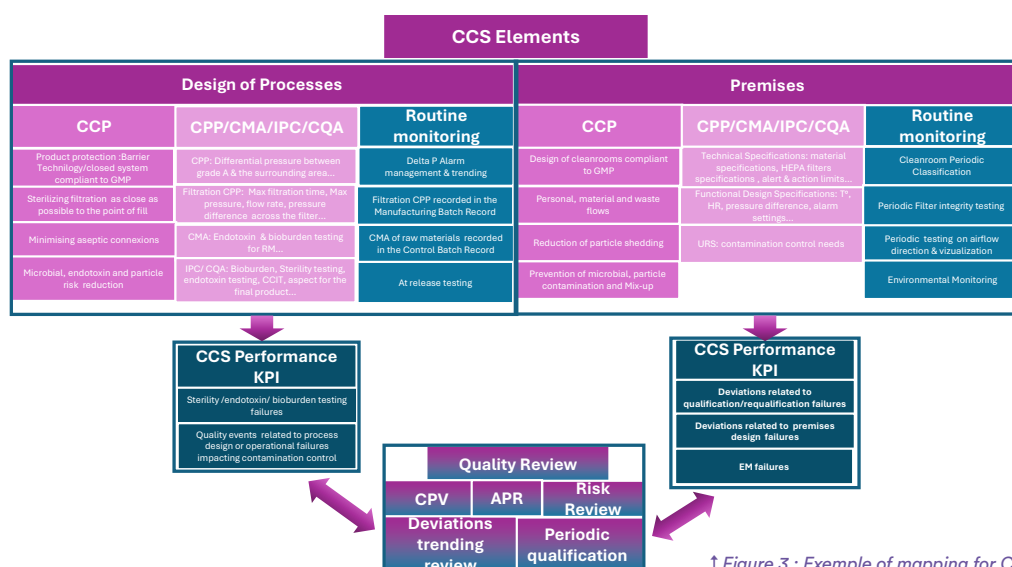
3. Root cause analysis of procedural, process or equipment failure is performed in such a way that the risk to product is correctly identified and understood so that suitable corrective and preventive actions (CAPA) are implemented.

4. Risk management is applied in the development and maintenance of the CCS, to identify, assess, reduce/eliminate (where applicable) and control contamination risks. Risk management should be documented and should include the rationale for decisions taken in relation to risk reduction and acceptance of residual risk.

5. Senior management should effectively oversee the state of control throughout the facility and product lifecycle. Risk management outcome should be reviewed regularly as part of on-going quality management, during change, in the event of a significant emerging problem, and during periodic product quality review."

This requirement is interesting because it highlights that trending monitoring data outcome becomes meaningful when used to drive decision-making and to define preventive actions to maintain a Sterility Assurance state of control and compliance. Why not move towards a "paradigm shift", switching from a reactive to a proactive decision-making process?

In summary, data analysis and



↑ Figure 3 : Example of mapping for CCS KPI selection

digitalization are not a luxury, they are a fundamental necessity. It enhances business expertise. By combining scientific scrutiny, critical thinking, and digital tools, pharmaceutical professionals can address quality, productivity, and compliance challenges with peerless precision.

While organizational optimization, design correction solutions and investments in new technologies are undoubtedly costly and time-consuming, it is crucial to carefully consider their importance and priority to modernize our way of working to address deficiencies, avoid negative trends and recurrences and develop the company's medium- and long-term strategic orientations.

3. A sustainable CCS leads to an effective Inspection Readiness and Compliance Plan

Implementing and maintaining an ingenious CCS by getting as close as possible to the proposed CCS model will undoubtedly strengthen:

- Awareness of residual risks and mitigation proposals
- Knowledge and expertise in processes
- Proactive approach when dealing with data and weak signals...

As a consequence of all the measures outlined above, the inspection readiness process is also strengthened, as by implementing a sustainable CCS, the company will achieve a high level of maturity in contamination control. The fundamental pillars are under control, and all these elements are integrated into a robust and sustainable quality management system. We can therefore talk about an effective and enhanced compliance and inspection readiness plan.

This clear and well articulated process will. The number, type and criticality of regulatory inspection findings is a strong indicator of the performance of the contamination control strategy.

CCS is once again leading to high-performance inspection readiness process that strengthens the company's brand image and the confidence of patients and health authorities

4. Insights into the coming strategic transformations of pharmaceutical industries to accelerate compliance with the GMP Annex 1 regulation

The pharmaceutical industry is

undergoing a silent but powerful revolution: the strategic use of data, every validation or production batch, every product testing, every quality event and every customer complaint generates a huge amount of data. But simply having data is not enough. What makes the difference? It is our ability to transform this data into intelligent decisions by using adapted digital tools that are able to transform data into value (Power BI, Minitab / JMP, Python, AI & Machine Learning...)

As underlined above, CCS data analysis is vital in the pharmaceutical industry because it helps to:

- Optimizing manufacturing processes: rapid detection of deviations, reduction of rejects and increased efficiency.
- Enhancing product quality: predictive analysis to anticipate non-conformities before they occur.
- Accelerating quality investigations: Rapid identification of root causes of discrepancies and deviations to propose more targeted and more effective CAPAs.
- Controlling regulatory risks: Better analysis of trends (deviations, change controls, complaints, etc.) feeds into product quality reviews (PQR) and supports regulatory inspections.
- Promoting innovation: cross-referencing scientific and commercial data leads to more streamlined Performance that is more focused on patients performance and market needs.

In this chapter, I would like to share some possible perspectives for pharmaceutical companies leading to a real digital and strategic transformation and why not break with the current paradigms, which focus on industrial performance in most cases and change them to quality and contamination control as the only way to achieve a good level of performance. This paradigm shift will encourage the adoption of a new mindset that prioritizes anticipation and learning from our experience and mistakes.

It certainly requires a transformation of our work tools and our way of working so the road ahead is still long... that's why I speak about transformation which will take some years to be understood, prepared and implemented. The pharmaceutical industry must move forward and start shaping the future right now. And you, are your companies ready for this strategic transformation?

This coming strategic transformation is built fundamentally on:

- Digitalization & big data manage-

ment and handling: moving from static PQS to dynamic PQS

- Roadmapping & innovation management: CCS scaling from performance to excellence. (see Figure 4)

5. Digitalization & big data management and handling

The proposed revisions to Chapter 4 and Annex 11, as well as the introduction of Annex 22 in the EU GMP, mark a significant shift towards a digitally mature GMP framework and a dynamic PQS. It emphasizes that:

- Documentation must be controlled over and beyond paper
- Computerized systems are fundamental to quality, **not optional**
- Artificial intelligence, when permitted, must be governed like any other critical process

A new era of quality is coming....

Did you think about your PQS modernization? and the shift from static to dynamic Quality System?

This means that we are moving from validation (initial and periodic) to continuous routine monitoring and verification in real time and moving from initial fixed requirements to a dynamic model requirement embracing process and facilities/equipment lifecycle.

CCS data handling and management is once again concerned by digitalization effort of all the elements of the PQS individually and their consideration collectively to oversee the overall state of contamination control. I am sure that you all have emerging digital solutions projects in your companies, but I am convinced that these projects are handled individually according to silos organizations without establishing links between these different solutions in order to correlate data and use it to make strategic orientations and decisions.

To structure a dynamic PQS, it must be anticipated and mapped out in an ingenious manner. This requires collaborative work with IT, scientific and operational teams in order to design robust and traceable systems that comply with regulatory requirements. This major digital transformation project needs to be managed by high skills end to end project management professionals who will screen in detail every subtlety of the process and the associated critical control points to be managed.

The principle of the Work Breakdown Structure (WBS) or other project management tools will be useful for mapping out the project stages in detail, taking into account all the elements of the

PQS, the associated quality reviews, the digital solutions used, the related critical control points and areas of required overlapping between these elements to establish solid relationships and pathways for continuous improvement and decision making.

This digital transformation must be guided by quality to ensure the use of trustworthy innovation tools allowing that technological progress translates into safe, effective and reliable results

6. Roadmapping & innovation management

Once the CCS implementation phase is fulfilled, we enter in a phase of data analysis and correlation to measure the performance of the CCS and to offer the opportunity of continual progress and innovation. Once sufficient historical data is gained on our contamination state of control, we can switch from a "start-up" stage to a "scale up" stage of CCS implementation. So, we are in an improvement we are in an improvement phase of our CCS model by phase of our CCS model by introducing roadmapping and innovating management and finally being able to drive quality and production Excellence.

It's obvious that these management tools are applicable for all organizations in all fields, but I am focusing on their applicability in the field of contamination control.

7. Roadmapping

As you know, many complex organizations have isolated silos of information. With data and knowledge locked away in various separate files and spreadsheets, it is practically impossible to make rapid, informed decisions. What is keeping these organizations from being agile, and why is this problem so common, even in leading companies?

One of the most effective strategies for addressing a lack of visibility within a company is to implement a comprehensive roadmap. It is vital for companies to undertake roadmaps and oversee them on a regular basis to maintain the flexibility necessary to continually deliver creative new offerings. Ideally, these regular roadmap exercises are digital and collaborative. The roadmap(s) should highlight links, such as new technological capabilities within the organization, and emphasize the cascading impact of business decisions over time. Multiple, digitally connected roadmaps are necessary to give decision-makers the necessary knowledge to see how decisions may

impact other projects. Users can now compare multiple roadmaps to gain a holistic view of current projects and determine the feasibility and the prioritization of future projects. In fact, organizations can replace manual processes that compromise data accuracy with automated technology that consolidates data into a single, reliable source, facilitating access and collaboration.

Selecting and rationalizing the link between existing roadmaps such as: Sterility Assurance roadmap, compliance roadmap & digital and innovation roadmap is crucial for ensuring sustainability and reach CCS Excellence. So, let's begin to build such empowering tools to make our priorities clear, visible and dynamic according to the company's needs.

8. Innovation management

We spoke about innovation at several times... what does this word mean exactly? Innovation is the driving force for companies to stay relevant in the market.

The ability of organizations to innovate is recognized as a critical factor for their viability, competitiveness, resilience and renewal, and for the sustainable development of society. Adopting an innovation management system by an organization aims to improve its innovation performance (ISO 56001: 2024 innovation management system)

In the field of contamination control,

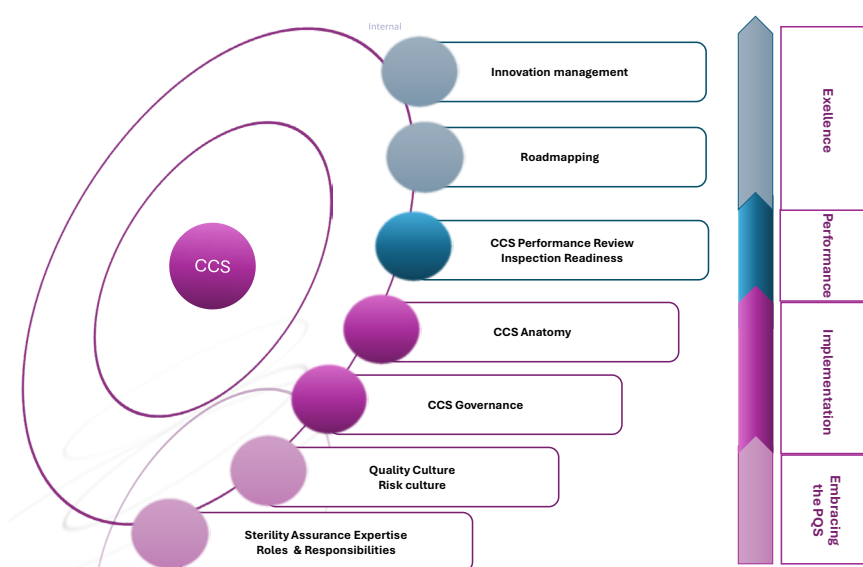
promoting innovation is crucial for enhancing Sterility Assurance performance. The objective is to use high level innovative solutions to manufacture products, to monitor and trend data, to compile and correlate results and to plan and manage in a dynamic way the strategic projects of the company (see roadmapping chapter).

Regardless of the field or the activity of your company, innovation management needs to be embedded in the organization with clear roles and responsibilities. Let's see together the main factors to consider to build Innovation management:

- Cultural factors: Embodying innovation within management (promoting courage and curiosity), embracing design thinking
- Organizational factors: investing in continuous learning, creating strategic partnerships, using agile methodologies, promoting cross-functional collaboration, developing a system for idea management, allocating dedicated resources, measuring and rewarding innovation
- Time factor: Prioritizing innovation
- Financial factor: Finding sources of funding
- Market uncertainty factor: Reducing uncertainty

A specific innovation roadmap is also useful to be combined with the whole panel of existing roadmaps in the company

Innovation in the field of contamination control is also crucial for sustainability,



↑ Figure 4 : CCS scaling from performance to excellence

competitiveness and business continuity

Conclusion

After this analysis and compilation of the outcome of different management systems and tools referenced in quality standards and their established connection with the CCS. We can conclude that CCS revolutionizes the paradigm of pharmaceutical industry (see Figure 4):

- By opening the opportunity for proactive thinking, proactive risk management and proactive decision making
- By embracing digital and innovative solutions and real time monitoring of the state of contamination control
- By using the outcome of CCS performance review to build strategic orientations
- By using digitally-connected roadmaps to empower midterm and long-term visibility and flexibility
- By embracing and promoting innovation management
- By switching from static PQS to an up to date and dynamic PQS

So don't hesitate to think about this coming big transformation and take benefit of its added value. PQS managing quality needs to be empowered to

rationalize the existence of each of its elements and reinforce their collective impact to maintain patient confidence, product reliability, the integrity of an entire system and achieve Excellence.

To respond to future challenges and be up to date with the coming era of Quality.... you can start to build an intelligent architecture of your needs in order to design an operational and ingenious GMP framework and anticipate these coming changes. The model that I speak about is somehow futurist, but technology is growing very fast, and the idea is to be prepared to face such a big transformation. So much is happening - don't miss any of it!

Definition

Roadmapping: establishing a powerful strategic planning of strategic orientations of the company to enhance performance, innovation and sustainability. An effective roadmap creates a shared understanding of where a portfolio, product or project is going and why it's going there. A roadmap is a visual, easy-to-understand representation of the series of planned events that need to happen to launch and grow a product or innovation or quality including sterility assurance performance.

Glossaire

AI	Artificial Intelligence
APR	Annual Product Review
CAPA	Corrective Action & Preventive Action
CCP	Critical Control Point
CMA	Critical Material Attribute
CPP	Critical Process Parameter
CPV	Continued Process Verification
CQA	Critical Quality Attribute
EM	Environmental Monitoring
HEPA	High Efficiency Particulate Air filter
HR	Humidity Relative
IPC	In Process Control
KPI	Key Performance Indicator
PQR	Product Quality Review
PQS	Pharmaceutical Quality System
QC	Quality Control
QRM	Quality Risk Management
URS	User Requirement Specification

References

1. GMP Annex 1
2. CCS A3P guide
3. CCS PDA guide (TR90)
4. ICH Q10 on Pharmaceutical Quality System
5. Innovation management system - Requirements (ISO 56001:2024)
6. ISO 56002:2019 Innovation management system - a practical guide
7. Draft of EU GMP Annex 22
8. Roadmapping Whitepaper-sopheon



INTÉGRATION ET VALIDATION DES DÉTERGENTS :

Christeyns partage son expertise à Tours, le 1^{er} et 2 avril 2026

Christeyns Life Sciences annonce sa participation à la prochaine plénière consacrée à un sujet essentiel pour l'industrie :
« **Comment intégrer un nouveau détergent pour le nettoyage du matériel ? Comment valider ?** », qui se tiendra à **Tours, le 1^{er} avril 2026, de 17h30 à 18h**, dans le cadre des journées organisées **les 1^{er} et 2 avril 2026**.



Marion DUMONT, membre du GIC depuis plus de cinq ans, bénéficie d'un retour terrain dans la maîtrise de l'hygiène et de la validation du nettoyage en environnements critiques.

Elle partagera ses expériences à travers des exemples concrets, en détaillant les étapes, les bonnes pratiques et les solutions

efficaces pour réussir l'intégration et la validation d'un nouveau détergent dans les processus de nettoyage.

Elle interviendra aux côtés de **Guillaume BONNEAU**, Senior Area Specialist, **NOVO NORDISK**, également membre du GIC. Ensemble, ils apporteront un éclairage complet mêlant expertise scientifique, retours d'expérience et solutions opérationnelles.

Par ailleurs, les visiteurs pourront retrouver l'équipe Christeyns Life Sciences sur leur stand.



Annick ROUILLON, responsable secteur bénéficiant d'une expertise et support technique de plus de 20 ans.



Elia MOLINARO

Spécialistes techniques et supports scientifiques aux équipes.



Laura MASSON

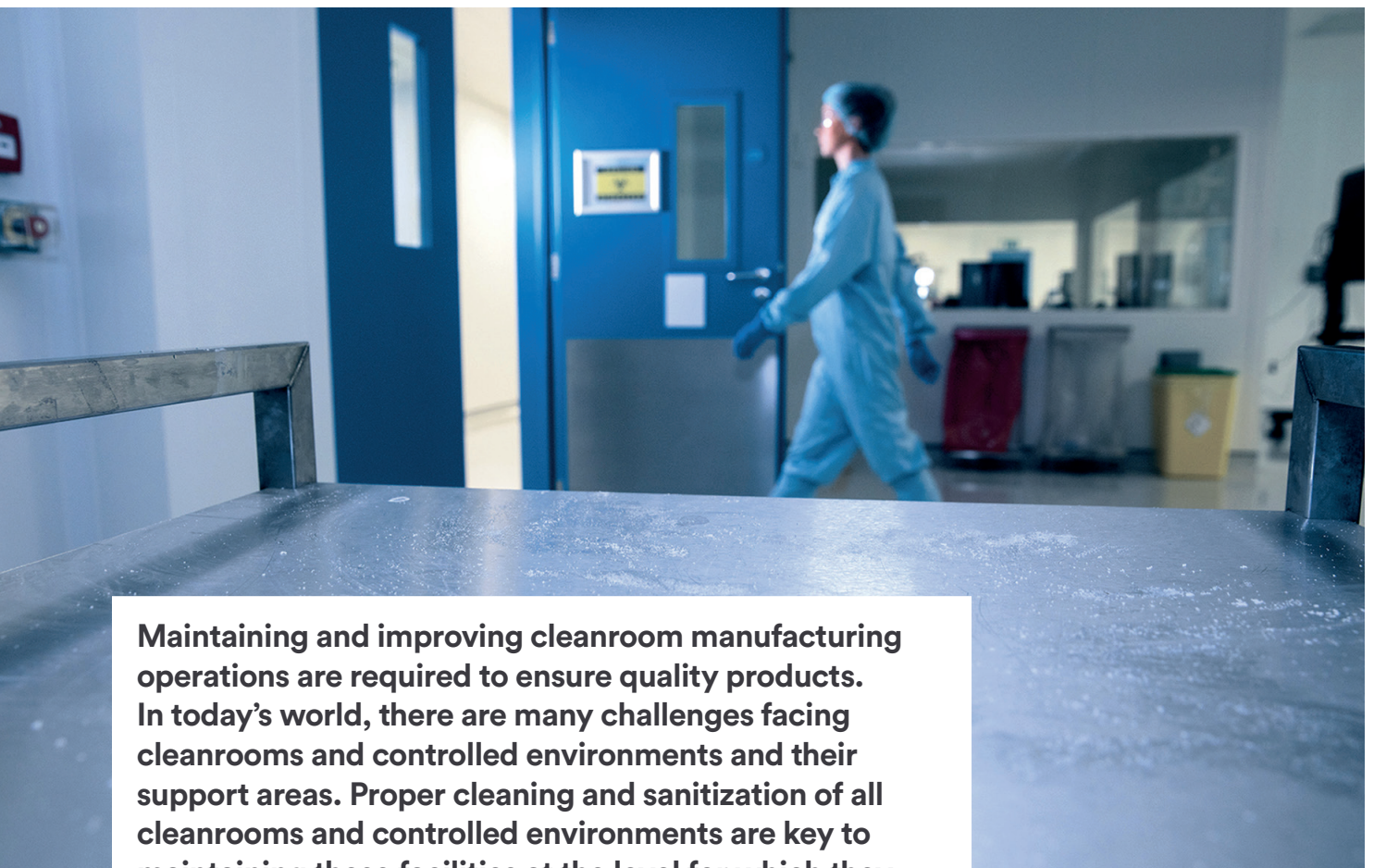
Toutes disponibles pour répondre aux questions, présenter les innovations de la marque et accompagner les professionnels dans leurs thématiques de nettoyage et de validation.

Pour plus d'informations, consultez notre site internet : www.christeyns.com

Disinfection.

Key Elements of a Successful Cleaning and Disinfection Program.

James N. POLARINE → Steris Corporation & **Anne Marie Dixon-Heathman** → Cleanroom Management Ass., Inc.



Maintaining and improving cleanroom manufacturing operations are required to ensure quality products. In today's world, there are many challenges facing cleanrooms and controlled environments and their support areas. Proper cleaning and sanitization of all cleanrooms and controlled environments are key to maintaining these facilities at the level for which they were designed..

1. Introduction

The science of surface contamination control requires overcoming the adhesive forces that hold matter to the surface; in order to remove surface particles, we must overcome one or all of the forces causing adhesion. Surfactant-based cleaning agents assist in reducing the surface tension and may be able to dissolve a portion of the soluble deposits on cleanroom surfaces. Cleanroom surface cleaning can be effectively accomplished by using a suitable cleaning solution. However, even the best cleaning procedures may prove unsatisfactory in the removal of all submicrometer particles.

Maintaining a clean surface is not as easy to achieve as air quality. HEPA filters and air handling systems can maintain the quality of the air and meet the ISO classifications. However, surface contamination—fibers, particles, organic materials, and process or product residue—will remain on surfaces until it is removed by wiping or mopping. A cleanroom thus may meet air particle counts, but the level of surface contamination may be unacceptable.

Today, as an industry, we face new challenges to surface cleaning and sanitization. These include:

- Workforce shortages to maintain these facilities
- The need for consistency of cleaning
- Management of cleaning and operations requiring strict attention to details and techniques
- Having adequate time for cleaning and other ancillary operations
- Rising costs of operations
- Cleaning solutions' compatibility with products and processes
- Customer requirements
- Safety
- Changes in regulations
- Proper use of disinfectants and rinsing
- Sustainability

Each of these challenges can impact the ability to control particulate and microbial contamination.

This paper will address four major elements (Figure A) of a cleaning and sanitization system.

↓ Figure A : Figure A. Major elements of a cleaning and sanitization program.



2. Tools and Techniques

Sanitization is a system, and the validated solutions, contact times, proper techniques, and proper tools are all critical. The Institute of Environmental Sciences and Technology (IEST) published Recommended Practice CC018.5 (IEST-RP-CC018.5), which is focused on operating and monitoring of cleanroom cleaning and sanitization.^[1] Control of nonviable and viable particles on surfaces is required to complete the implementation of a surface contamination control program. Nonviable and viable particulates can destroy a product's integrity and characteristics. Cleaning is the removal of visible and subvisible particulates and fibers on surfaces. Generally, this is done by vacuuming, if applicable, and wet cleaning.

Maintaining good manufacturing practices (GMP) requires that the building used in manufacturing be maintained in a clean and sanitary condition. Within regulations and other guidance documents are levels of cleanliness required for surfaces.^[2]

Both viable and non-viable techniques are specified in IEST-RP-CC018.5 for the cleaning and sanitization of ceilings, walls, floors, horizontal surfaces, and equipment. These methods are the most effective because they impart the energy needed to remove contaminants. The "pull lift method" and the modified "figure 8" method are examples of good techniques. Conversely, spraying will not remove contamination from a surface and could transfer contamination to an adjacent surface. Any tool or equipment used for maintaining a cleanroom should be selected based on the classification of the facility and the types of surfaces to be cleaned.

3. Cleaning and Sanitization Program

3.1. Selection

Selection of the solutions used in any cleaning and sanitizing procedure should always meet the safety requirements of the facility. In addition, consideration should be given to the following:

- a) Product compatibility – Does the chemical create any hazard to the product due to aerosolization or the critical surface cleaning residuals?
- b) Process compatibility – Does the chemical impact the operation of the equipment, process, or electronics?
- c) Cleanroom surface compatibility – Will the cleanroom finishes be affected by these chemicals (e.g., breakdown of

the finish, rust, sealant damage, and so forth)?

- d) Environmental compatibility – Where and how will the residual solutions be handled?

Cleaning agents and disinfectants should be selected and tested for the efficiency of cleaning on specific surfaces and be prepared at the proper dilution. Disinfectants must be applied with precision for contact time. Additionally, to achieve successful results, each solution must be replaced at a frequency based on room size, process type, or visible contamination in the solution.

3.2. Frequency

The process, product, equipment, level of activity, population density of the area, and cleanliness requirements determine the frequency of cleaning and disinfection. All surfaces may not have to be cleaned and sanitized with the same frequency. Surface testing and environmental monitoring will assist in this determination. Impact assessments and risk assessment tools can also provide an unbiased examination of frequency.

In some classifications, the control of microbial contamination will dictate daily or shift sanitization. This frequency is validated specific to the process, product, and regulations.

3.3. Surface Residuals

The image of clean is difficult to define as it varies from cleanroom to cleanroom depending on the classification, product, process, requirements, and visual acuity of the staff. In an industrial cleanroom that is not monitoring viable contamination on surfaces, the appearance of "clean" is defined as having no visible particles or fibers. Some surfaces will require no particles of a specific size range, e.g., 0 particles greater than 5 µm. Other pharmaceutical cleanrooms are concerned about surface molecular contamination specific to chemical or process residuals, and cleanroom staff test these surfaces to ISO 14644 Cleanrooms and associated controlled environments—Part 10: Assessment of surface cleanliness for chemical contamination.^[3] In these cleanrooms, the frequency, tools, and cleaning agents are selected based on the required quality results supporting the process, product, and cleanroom classification.

In cleanroom facilities where viable contamination on surfaces is of primary concern, the disinfectant residuals can be a concern critical to achieving the monitoring limits. Disinfectant residue buildup could leave particles on the

surface and potentially create a product concern. This residual, in many cases, is a result of improper training in techniques of mopping and wiping. Removal of this buildup can be achieved by the application of a rinse or a cleaning agent with a specific frequency. The rinsing or cleaning application can be immediately followed by a disinfectant application to ensure that the surfaces will maintain the microbial control as validated.^[4]

3.4. Disinfectant Rotation

In cleanrooms where microbial contamination is a concern, the topic of disinfectant rotation has been discussed and researched for many years. However, there is no evidence whatsoever that resistance could or would occur. It is thought that initially this concept arose in the pharmaceutical cleanroom industry as a misapplication of the true phenomenon of bacterial resistance to antibiotics. The development of microbial resistance to antibiotics is a demonstrated fact, and relies upon two conditions:

- a) Successful propagation of microbial species, and
- b) Random occurrence of gene-specific mutations that convey resistance to the mechanism(s) of antibiotics.

Neither of these two conditions exist in the cleanroom environment. Given the environmental conditions of cleanrooms (i.e., low humidity, low temperature, lack of available organic material), the first condition for development of microbial resistance does not occur, namely that bacteria are not successfully replicating in these environments. The second condition, that a random gene mutation that confers resistance to the mechanism of action of antibiotics arises, also cannot occur in the setting of liquid chemical disinfectants. The mechanism of action of antibiotics is indeed gene specific and thus susceptible to gene-specific random mutations. The mechanism of action of chemical disinfectants, however, is not relegated to a single gene or protein pathway; rather, disinfectants work via chemical obliteration of bacterial cell wall functionality.

The concept of preexisting microbial species that are unaffected by certain chemical disinfectants is indeed true enough: many broad-spectrum disinfectants have limited or no biocidal effectiveness versus mold species, and bacterial endospores pose a special challenge as they have innate resistance to many chemical entities and to extreme environmental conditions (e.g., low or high temperatures, radiation, desiccation, and so forth). This, however, is precisely why

the judicious use of a sporicidal agent, at frequencies determined by actual environmental monitoring data and the frequency of occurrence of fungal and bacterial spores, is the most scientifically sound approach to "rotation." Amongst companies and regulatory bodies alike, there is growing acceptance in the United States, Europe, and elsewhere for the concept of a single disinfectant rotated with a sporicidal agent.^[2,5] Certainly, in the United States, the FDA is amenable to alternative approaches, even those that diverge from the FDA's own guidance documents and the US Pharmacopoeia (USP), given there is a scientifically supported, written rationale that addresses the chosen approach. It is contingent on the individual company to clearly state their reasons for

the selection and the "rotation" of a broad-spectrum disinfectant and a sporicidal agent, but with few exceptions, there is no longer a regulatory expectation that the "rotation" must include two differing disinfectants plus a sporicidal agent, as the concept of developed/selected microbial resistance to liquid chemical disinfectants has been thoroughly discredited.

The theory of disinfectant rotation was based on the premise that microorganisms (bacteria) may mutate and become resistant to disinfectants. This theory of resistance was debunked in 2000 with USP <1072>^[5] and again in 2005 with an article and book chapter by Dr. Scott Sutton.^[6,7] PDA Technical Report No. 70 states the following regarding resistance: "The antimicrobial agents typically employed in cleanrooms continue to be effective because they have numerous effects on a number of aspects of cellular physiology. That means multiple random mutations would be required in a short period of time (e.g., 5 minutes) with exposure to low numbers of cells typically found in a cleanroom to overcome their detrimental effects. As such, resistance of a cell to agents used in a disinfection process would be highly unlikely given the environmental conditions and low cell number."^[2] Additionally, there has not been a documented case of microorganisms becoming resistant to a disinfectant in a pharma/biopharma cleanroom operation. What is seen in cleanrooms is the presence of fungal and bacterial spores; a strong oxidative chemistry (e.g., hydrogen peroxide/peracetic acid, sodium hypochlorite) is required to kill and inactivate these spores in cleanrooms. The current industry stance is to have an effective broad-spectrum disinfectant to address vegetative bacteria and some

easier-to-kill fungal spores and rotate in a sporicidal agent on a periodic cadence based on environmental trending data and the presence of fungal and bacterial spores.^[2,5,8] There are some cleanroom operations that choose to rotate two disinfectants and a sporicide, which is not necessary but still acceptable with industry regulators. A recent industry article by Crystal Booth says it best with her quote, "Clearly explain your cleaning and disinfection program, and then demonstrate through data how your program is effective in microbial contamination control."^[9]

The disinfectant selected must be prepared at the proper dilution rate and applied with precision for contact time; further, the use of dilution needs to be changed out on a routine frequency to allow for successful results.

4. Training

The documents referenced provide the appropriate tools, solutions, and methods for surface contamination control. The practical application of these cannot be acquired and absorbed simply by reading documents. These skills must be taught and practiced. The basic concept of "clean" is difficult to comprehend, as removal of nonvisible particles is not relatable to daily life.

Classroom training, hands-on training, followup discussions, and regular auditing are all required to achieve the required results.

5. Methods of Evaluation

Any product or process could become contaminated by direct or indirect contact with a contaminated surface, or the operator touching a surface could contaminate a process as personnel in cleanrooms are the number one source of contamination. Surface sampling will determine the quality of the cleaning and sanitization procedures. Sampling performed immediately after any procedures will only indicate the effectiveness of that clean and not the effectiveness of those procedures over time. Cleaning should be tested to determine the frequency.

There are numerous methods for determining the cleanliness of a surface. This paper will only address some of the common methods as they relate to cleanroom and controlled environment surfaces.

- Wipe inspection
- Light inspection
- Contact plate method
- Swab method

Visual inspection provides an overall assessment of the condition of the cleanroom or controlled environment. A wipe inspection is a very simple method for detecting particle contamination on surfaces. Simply wipe the surface and examine the wipe for particles, residue, and so forth.

Ultraviolet light inspection causes certain organic materials to fluoresce. However, not all fluorescent material is contamination. The wavelength must be 365 nm. (Safety requirements must be followed when using this type of inspection.) The light levels in the cleanroom or in controlled environments should be reduced to perform this inspection. Under these conditions, fluorescent particles will appear larger on surfaces. This is a qualitative method for determining the surface cleanliness but could be quantitative with the addition of analytical collection tools.

The two methods of determining viable surface contamination are the contact plate and swab methods. The contact plate method is used for detecting microorganisms that may be present on flat surfaces. The swab method is used for detecting microorganisms on other-than-flat surfaces, difficult to reach areas, and critical equipment surfaces. Both methods are defined in the USP.

The environmental monitoring limits are determined by product quality, process, customer requirements, and regulations. These limits are generally determined prior to the design of a facility and are tested prior to startup. However, as processes change, as equipment is added or changed, and as personnel are added, the impact to these limits must be assessed. This impact could necessitate a change to the frequency of cleaning and sanitization.

References

1. IEST-RP-CC018.5. 2020. *Cleanroom Cleaning and Sanitization: Operating and Monitoring Procedures*, Schaumburg, IL: Institute of Environmental Sciences and Technology.
2. PDA Technical Report No. 70. 2015. *Fundamentals of Cleaning and Disinfection Programs for Aseptic Manufacturing Facilities*. Bethesda, MD: Parenteral Drug Association.
3. ISO 14644 *Cleanrooms and associated controlled environments—Part 10: Assessment of surface cleanliness for chemical contamination*.
5. United States Pharmacopoeia USP 43. *General Information Chapter <1072> Disinfectants and Antiseptics*. United States Pharmacopoeial Convention/National Formulary, Rockville, MD.
6. Sutton, SVW. 2005. *Disinfectant Rotation—a Microbiologist's View*. *Controlled Environments Magazine* 8(July):9-14.
7. Sutton, Scott VW. 2008. Chapter 9 "Disinfectant Rotation in a Cleaning Disinfection Program for Clean Rooms and Controlled Environments" in *Disinfection and Decontamination: Principles, Applications, and Related Issues*. Boca Raton, FL: CRC Press.
8. European Commission. 2024. *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4: EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products*. European Medicines Agency.
9. Booth, Crystal M., Should You Rotate Disinfectants? Industry Experts Weigh In. *Pharmaceutical Online*, September/ 14, 2018. <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/should-you-rotate-disinfectants-industry-experts-weigh-in-0001>
10. *Aseptic and Sterile Processing: Control, Compliance and Future Trends*. Chapter 13 "Cleaning and Sanitization for Aseptic Processing," Anne Marie Dixon-Heathman, 2017 Bethesda, MD: Parenteral Drug Association (PDA) DHI Publishing.

rocessing | Compliance | **Regulatory Support** | Reliance™ | Remote Factory Acceptance Testing | Remote Monitoring
sterilizers | Research Washers | **Risk-Based Approach** | Septihol™ | Smart AR™ | Spordex™ | Sporicides |
ts | **Spor-Klenz™** | Stainless-Steel Maintenance | Steraffirm™ | Sterility Assurance | Sterility Maintenance | S
Support | Training | Validation | Vesta-Syde™ | VHP™ Equipment | VHP™ Flex | VHP™ Biodecontamination S
loading Equipment | Water for Injection Still | **We're Here for You.** | **AMSCO™** | Anne
e | **Vaprox™** | Aseptic Processing | Autoclave Bags, Pouches and Covers | Biodecontamination | Biofilm Remed
ndicators | Certification | **cGMP Sterilizers** | cGMP Washers | Chemical Indicators | CIP 100™ | Cleaning and
m Apparel & Supplies | Compliance | Component Prep | Consultation | **Contamination Control Support** | Cor
nt Services | Cleanroom Certification | Critical Cleaning | Equipment Service and Parts | Finn-Aqua™ | Global | C
ant Efficacy Testing | Holistic | Innovation | Installation | Low-Temperature Terminal Sterilization | Certification
etergents | On-Site Training | Optimization | Partnership | Pharmaceutical Detergents | Process Cleaners | ProKl

Your Partner in Contamination Control.

Your work saves lives. We're here to help.

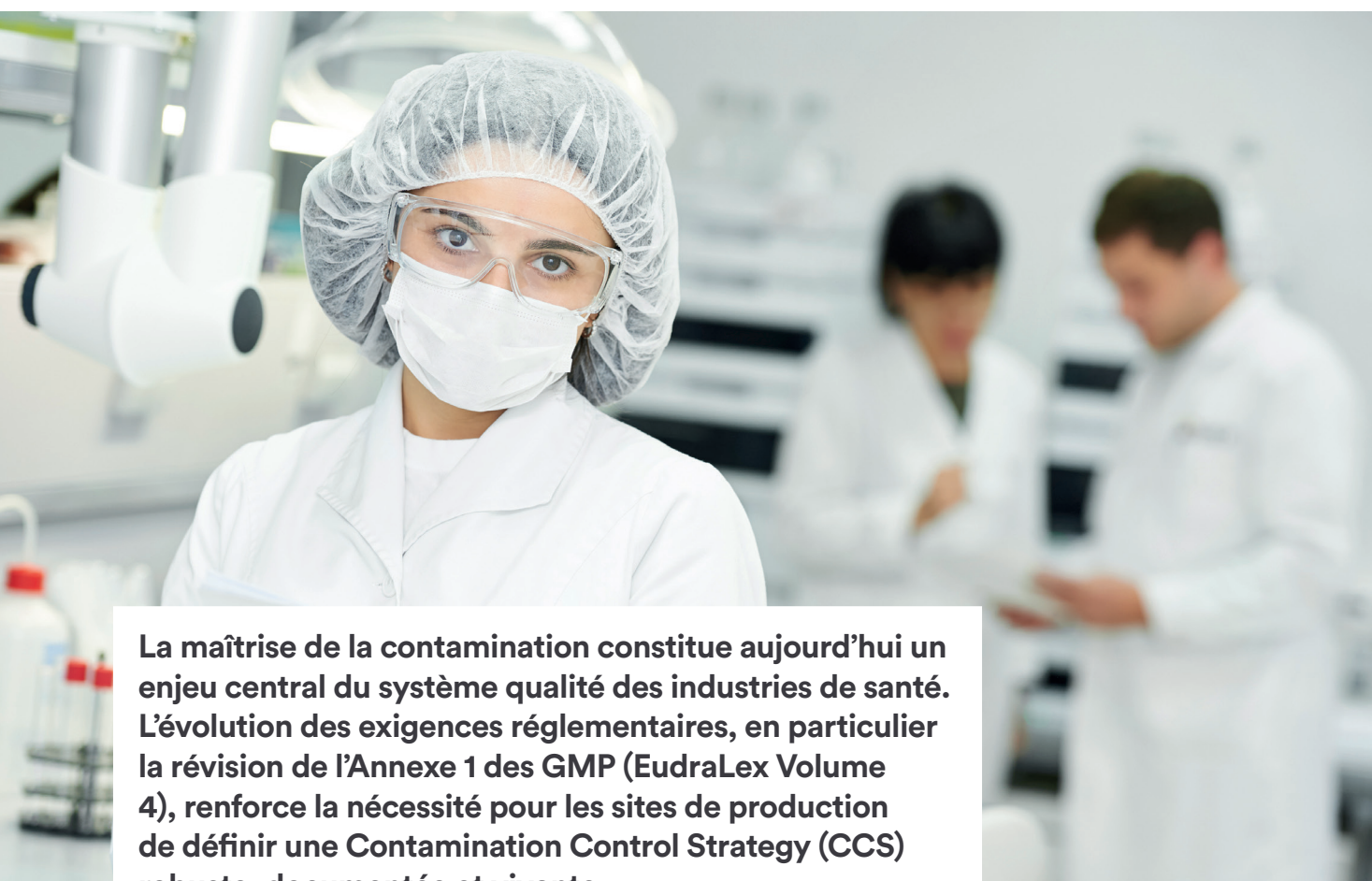
Visit us at sterislifesciences.com



Contamination.

Améliorer la maîtrise de la contamination grâce à l'analyse de risque: un pilier de la stratégie CCS selon l'ICH Q9 et Q10.

Céline MARGERIE → Cophaclean



La maîtrise de la contamination constitue aujourd'hui un enjeu central du système qualité des industries de santé. L'évolution des exigences réglementaires, en particulier la révision de l'Annexe 1 des GMP (EudraLex Volume 4), renforce la nécessité pour les sites de production de définir une Contamination Control Strategy (CCS) robuste, documentée et vivante.

Cette approche s'inscrit dans le cadre des guidelines ICH Q9 "Quality Risk Management" et ICH Q10 "Pharmaceutical Quality System", qui structurent les principes modernes de la qualité pharmaceutique. Ces deux textes forment un socle conceptuel: l'ICH Q9 définit comment gérer le risque qualité, et l'ICH Q10 décrit le maintien de la maîtrise du risque dans la durée en l'intégrant au système qualité.

La modélisation de la CCS devient alors l'expression concrète de ces principes appliqués à la maîtrise de la contamination, traduisant la rigueur scientifique, la capitalisation des connaissances et la culture du risque au cœur de la conformité.

1. L'analyse de risque selon l'ICH Q9: pierre angulaire de la maîtrise de la contamination

L'ICH Q9 décrit le Quality Risk Management (QRM) comme un processus systématique d'identification, d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue du risque qualité. Appliqué à la contamination, il permet de comprendre les interactions complexes entre procédés, produits, équipements, environnement et comportements humains.

L'analyse de risque constitue ainsi la première étape de toute démarche de maîtrise. Elle vise à :

- Identifier les sources potentielles de contamination (particulaire, microbiologique, chimique, croisée, etc.) et les défaillances générées associées;
- Évaluer leur criticité (probabilité × gravité × détectabilité) ;
- Hiérarchiser les priorités d'action ;
- Définir les mesures de maîtrise afin de diminuer ou éliminer la défaillance et donc le risque.

Les outils utilisés varient selon les contextes : AMDEC (FMEA), HACCP, analyses préliminaires des risques, arbre de causes, etc. L'important n'est pas la méthode mais la qualité des données et la réflexion collective mobilisée.

La subjectivité doit être réduite pour permettre d'évaluer les risques et les moyens mis à disposition pour les maîtriser. Sans l'analyse de risques détaillée et cotée, on se base sur une donnée subjective sans vérification chiffrée de cette donnée.

Exemple de données chiffrées

Fréquence d'apparition d'une défaillance d'étanchéité d'une technologie barrière sur les 5 dernières années → de mémoire 1 fois alors qu'après vérification des données dans le système de gestion qualité, il s'avère qu'il y a eu 3 non-conformités, anomalies en lien avec cette défaillance

Les actions définies sont sous dimensionnées par rapport au risque. Avec l'analyse de risque chiffrée sur la base d'une cotation définie, la donnée d'apparition est factuelle, basée sur un historique d'apparition et permet donc

d'évaluer le risque au plus juste.

L'analyse avec les personnes expertes de différents secteurs avec des données historiques chiffrées permet d'évaluer au plus juste le risque.

Cette approche CCS basée sur le risque peut être utilisée dans toutes les phases d'un cycle de vie de process :

- en avant projet pour justifier les choix de design (utilisation de plans, bibliographie, connaissance d'autres procédés...).
- pendant le projet pour affiner les choix et définir le plan d'action pour maîtriser les risques de contamination (technologies barrières, choix des organisations et moyens de détection). L'analyse de risques et la CCS doivent être revues et consolidées régulièrement (évolutions des choix techniques et organisationnels, aléas projet).
- En routine afin de consolider les éléments de maîtrise techniques et organisationnels.

Il n'est pas rare de découvrir de nouveaux risques en routine, ce qui montre l'importance de faire vivre ses analyses de risques et ses CCS.

Exemple : Lors de l'installation de la ligne sur site et de la réalisation des smoke tests, il est découvert une zone de turbulence au niveau d'une zone où les contenants sont ouverts suite présence d'un cache tuyau gaz process. Il est impossible de modifier techniquement ce cache. Le risque de contamination est important. Une mise en place d'un réflecteur au niveau de ce cache qui permet de rediriger le flux et de retirer la zone de turbulence, une vérification est réalisée via les smoke tests. Le risque est éliminé mais est à surveiller lors des démontages de la ligne pour vérifier que le réflecteur est toujours remis.

Pour résumer, conformément à l'esprit de l'ICH Q9, cette analyse doit être documentée, traçée et révisable. Elle fonde la crédibilité des choix techniques et organisationnels face aux auditeurs et autorités.

" Sans gestion du risque, la maîtrise de la contamination repose sur des convictions; avec elle, elle repose sur des preuves scientifiques "

2. De l'analyse de risques à la stratégie CCS: mise en œuvre dans l'esprit de l'ICH Q10

L'ICH Q10 définit le Pharmaceutical Quality System (PQS) comme un cadre intégré permettant de maintenir un état de contrôle performant et efficace tout au long du cycle de vie du produit. Dans ce contexte, la CCS représente la traduction opérationnelle du Quality Risk Management (ICH Q9) appliqué à la contamination au sein du PQS (ICH Q10).

Dès la conception des locaux ou d'un nouveau process, l'analyse de risque fournit la base de la CCS permet de définir :

- Les barrières techniques (conception des locaux, zonage, flux, équipements, ventilation, nettoyage/désinfection, stérilisation) à mettre en place selon les risques identifiés ;
- Les barrières organisationnelles (formation, habilitation, comportements, cadre documentaire) en vue d'apporter des moyens de mitigation du risque identifié.
- Les mesures de vérification (PUPSIT, monitoring process et environnemental, gestion des alertes, revues de tendances) qui assurent la robustesse des dispositifs et l'acceptation du risque.

L'ensemble doit s'intégrer dans les processus de gestion du changement, d'investigation des déviations et de mise en œuvre des CAPA, conformément aux principes de l'ICH Q10. La CCS n'est donc pas un document isolé, mais un sous-système dynamique du PQS, garantissant la cohérence, l'évolution et la traçabilité de la gestion du risque contamination.

3. Une approche dynamique: faire vivre la CCS grâce à la gestion continue du risque

Le Quality Risk Management ne s'arrête pas une fois la CCS rédigée. L'ICH Q9 insiste sur la nécessité de réviser le risque de manière continue.

Cette approche s'appuie sur :

- Les retours d'expérience : incidents, déviations, contaminations détectées, audits;
- Les tendances environnementales et process : données de monitoring particulière et microbiologique, données APS
- Les évolutions techniques : nouveaux équipements, matériaux, méthodes analytiques.
- Les évolutions réglementaires

Ces éléments alimentent un cycle d'amélioration continue conforme à la philosophie de l'ICH Q10 (Management Review, CAPA, Change Control). La CCS devient alors un outil vivant, capable de s'adapter aux réalités opérationnelles et de démontrer la robustesse du système qualité.

4. L'analyse de risque: levier de pilotage et de culture qualité et de l'assurance de stérilité

Au-delà de la conformité, la gestion du risque qualité est un véritable outil de pilotage. Elle permet de :

- prioriser les investissements selon la criticité des risques;
- objectiver les décisions face aux contraintes budgétaires ou organisationnelles ;
- favoriser une compréhension partagée entre les différents métiers (Production, Qualité, Maintenance, Ingénierie) ;
- préparer le site aux inspections/audit en fournissant un rationnel scientifique des gaps identifiés.

En ancrant la CCS dans le processus de Quality Risk Management et le Système Qualité Pharmaceutique, l'entreprise développe une culture qualité intégrée, fondée sur la science, la transparence et la prévention. Cette cohérence interdisciplinaire renforce la crédibilité du système lors des inspections et audits.

5. Vers une stratégie CCS intégrée, vivante et data-driven

La maîtrise de la contamination ne peut être durable que si elle s'appuie sur une gestion du risque structurée (ICH Q9) et un système qualité intégré (ICH Q10). En combinant ces deux référentiels, la CCS devient plus qu'un document réglementaire: c'est un outil stratégique, proactif et évolutif, garantissant la conformité, la performance et la confiance des dispositions mises en place.

Afin d'optimiser encore ces démarches, les approches data-driven et digitales (analyse de tendances, IA prédictive, intégration en temps réel des données de monitoring) offriront de nouvelles perspectives pour renforcer encore la maîtrise du risque contamination.

Renforcez votre stratégie de maîtrise de la contamination



COPHACLEAN
So clean, so pure

Audit, investigation et état des lieux

Audit de la stratégie Contamination Control Strategy (CCS)
Investigation sur les problèmes de contamination
État des lieux de la conformité aux GMP Annexe 1

Conseil et expertise

Établissement de stratégies de maîtrise du nettoyage des équipements et surfaces externes
Réalisation des analyses de risques et de la CCS
Stratégie de vérification des désinfectants et de la performance du bionettoyage

Formation

Décontamination des surfaces externes isolateurs et RABS
Stratégie de validation des procédés de nettoyage
Formation et habilitation au contrôle visuel



COPHACLEAN est une société de **consulting** et d'**expertise** spécialisée dans la maîtrise des procédés

Contactez-nous

Biocleaning.

The control of surfaces in WW: Questions & Answers.

GIC Biocleaning and Cleaning → Membres du GIC



The control of surfaces in cleanrooms requires a reproducible and effective decontamination process. What surfaces are we talking about? Two categories must be schematically distinguished: those at risk of cross-contamination and those "only" related to a risk of environmental contamination of the product.

In the first case, the decontamination process uses three successive processes: a validated cleaning process, a validated drying process and a validated high-efficiency disinfection process.

In the second case, a cleaning process is carried out at an appropriate frequency to mainly eliminate the residues of the disinfection products themselves and to respect the visual cleanliness before applying a disinfection process that is as reproducible as possible via the use of an effective disinfectant (biocide alternating with a sporicide). This article produced by the « GIC Bionettoyage et Nettoyage » is in the form of Questions and Answers to provide simple and pragmatic answers to the control of surfaces not at risk of cross-contamination.

Q1. How do you recommend managing airborne particles in cleanrooms?

→ There can be many sources of particulate contamination in a cleanroom setting, including airflow sources, raw materials, excipients, packaging, materials being transferred into the area, personnel flow and production activities themselves (including cleaning/disinfection activities).

A thorough Contamination Control Strategy (CCS) is required to identify, manage and/or mitigate all of these sources and risks.

For cleaning and disinfection, the management/mitigation of risks will include ensuring that detergents and disinfectants used are intended for cleanroom use (sterile/filtered according to grade, appropriately produced, and packaged and containing no extraneous chemicals). They should also have a low residue profile where possible, and cleaning and disinfection activities should be performed at a frequency and in a manner commensurate with the risk.

Cleaning materials (equipment, wipes, mopheads) and application techniques should also be in line with 'best practice' to ensure that they do not present a risk to processes, damage the fabric of the cleanroom, or increase the risk of microbiological, chemical, or particulate contamination from their use.

Q2. You said during the webinar that cleaning should be done before performing disinfection in Grade A to D, then performing the disinfection step, following by the rinsing step. So, I understand that we should mop 3 times when performing cleaning / disinfection. Is this understanding, correct?

Q3. Another question: when using low residue disinfectants such as hydrogen peroxide and ethanol, should we perform a rinsing step?

→ The answer is slightly trickier than answering "yes" or "no". Cleaning and disinfection activities should be 'commensurate with the risk'.

You will know your products and processes at your site, so you need to ensure that surfaces are cleaned and disinfected at an appropriate frequency. If you clean with a detergent, this will leave a residue which should be rinsed off. However, if you use water of an appropriate quality or 70% alcohol (such as 70% Denatured Ethanol or Pharma Ethanol) to clean then rinsing will not be required.

Similarly, if you use 'traditional' high residue disinfectants, then the residues of these disinfectants may need to be removed after each application. However, if you use a disinfectant designed to leave less residues on a surface then rinsing will be required much less frequently. For Hydrogen Peroxide formulations (used either in a vapour process or a manual disinfectant formulation such as 6% H₂O₂) the product breaks down to Oxygen and water, so a rinse step is not usually required after use, depending on where it has been applied (Grade A/B zone).

We usually recommend a rinse step each time after sporicidal disinfectants (with the exception of H₂O₂) to minimise the possibility of adverse material interactions.

As general guidance, surfaces should be cleaned to remove visible product residues, dirt, soil, detergent, or disinfectant residues before you apply a disinfectant. The frequency of cleaning will depend on a number of factors processes, cleanroom grade, surface type and traffic.

Q4. Are there any differences between the cleaning to be performed in cleanrooms and the cleaning to be performed before hydrogen peroxide vapor biodecontamination in RABS or isolators?

→ The principle is the same. You want to ensure surfaces are cleaned to remove product residues, dirt, soil, detergent, or disinfectant residues before you apply a disinfectant, in this case HPV.

Q5. Is it fine to spray directly on surfaces?

→ When spraying directly on the surface, the dust and microorganisms on the surface are disseminated by the airflow and droplets are generated by spraying. Therefore, we avoid spraying directly; so this method is not the best standard practice.

Spraying on the wipe (with a defined method) or use pre-wetted wipe is a way to control reproducibility on manual process to enhance method application.

Moreover, spraying directly onto a wipe and then wiping a surface to control application, prevent detergent or disinfectant running or pooling in corners and cracks, incorporate mechanical (wiping) action into your processes and minimise airborne concentrations of disinfectant.

In some instances, spraying the surface could be useful as first cleaning step after very dirty interventions, if a prolonged "wet" action is needed to remove dried-on dirt; however, this is more a case of cleaning up after construction work than routine cleaning.

Again, you should decide on the most appropriate application technique for your own setting.

Q6. When I use the 3 buckets system, should I put the disinfectant such as the ethanol in all buckets?

→ Three bucket Systems (also known as 'Triple Bucket Systems' or TBS) are often considered industry 'best practice'.

They usually consist of a bucket containing the clean disinfectant solution, a 'rinse' bucket also containing disinfectant solution to rinse the mop into, and then an empty 'waste' bucket with a 'wringer' above it. The 'wringer' on the bucket system ensures consistency of application.

The mop is first dipped into the clean disinfectant solution, then the excess liquid is wrung out and the disinfectant is applied to the surface being treated using the mop.

After mopping a pre-defined surface area, the mop head is rinsed out in the 'rinse' bucket before the excess disinfectant is wrung into the 'waste' bucket.

Working in this way results in the disinfectant solution staying cleaner (and hence effective) for longer, while also preventing spreading the dirt picked up from one surface to another around the cleanroom.

Use of this bucket system for rinsing off disinfectant residues from surfaces after the appropriate contact time will also improve the efficacy of this process. As the 'clean' rinse fluid in the front bucket will also stay cleaner for longer.

Care should be taken if using Ethanol in large quantities in bucket systems, due to the flammable and potentially explosive properties of this disinfectant.

Q7. If I fold wipes, can I use the side used to hold the wipe should not be used to wipe surfaces?

→ The way you use wipes, and whether you allow the side of the wipe that is held in the hand to subsequently be used on a surface is going to depend on the Grade of area you are in, and the criticality of the surface being wiped.

The wipes are folded in such a way as to maximize their surface area. Wipes should always be folded according to a written procedure. Generally, the wipes should be folded to approximately the size of a hand.

The frequency of refolding a wipe to expose a 'clean' side depends on the level of soiling of the surface, and the criticality of the surface being wiped.

Hold the wipe using a sanitised, gloved hand and wipe the surface using unidirectional overlapping strokes (overlapping the previous stroke by 10 - 25%) to ensure complete coverage. When using the wipe flat, the folded edge should be the leading edge.

In a Grade A zone, at critical area, it is likely that a fresh, clean surface of the wipe should be used for each stroke. However, in a lower Grade area, multiple strokes with the same wipe surface may be acceptable and using the hand-contact side (sanitised and gloved) on these surfaces is acceptable as the risk is lower.

The wiping pattern is important to prevent re-contamination (i.e., back to front, top to bottom).

Wipes should be evenly impregnated, and the wetting volume should be defined in the procedure.

When using ready-to-use trigger sprays, keep the nozzle close to the wipe to minimise aerosol dispersion in unwanted areas in the cleanroom and reduce operator exposure.

Change the wipe surface at a frequency defined in the SOP.

Use slow, controlled movements To ensure good mechanical action and full contact of the biocide with the surface

Q8. What are the advantages and selection criteria for wiping cloths or mops used for disinfection in cleanrooms?

→ Why use a wiping cloth or a mop in a cleanroom? Certainly because it is the best tool to both ensure—if used correctly (the folding method into four, equivalent to the size of a hand, providing four clean and available surfaces)—a real mechanical action to combat the formation of biofilm, and also because it is the most effective method for applying a visible, homogeneous layer of liquid disinfectant that remains on the surface long enough to act (respecting the disinfectant's contact time).

The choice of cloth or mop depends on the selection of materials used in its composition and the texture given to these materials (nonwoven / thermo-molded / knitted). It can therefore be associated with its cleanliness level measured according to an international reference standard, **IEST** (Institute of Environmental Sciences and Technology: IEST-RP-CC004: Evaluating Wiping Materials Used In Cleanrooms and Other Controlled Environments). The cleanliness of a cloth is measured by its potential for fiber and particle release, as well as its absorption capacity (liquid transport). Other factors to consider include endotoxin content, risk of abrasion on the surface, sterility—or even better, validated sterility (SAL 10^{-6})—and finally its price, to choose the right cloth for the right area.

To avoid operator dependency and ensure optimal impregnation on both sides of the cloth, providing sufficient biocide on the surface, **pre-saturation by the manufacturer can be a safe option.**

However, it is important to remember that the cloth chemistry (partly quantified in NVR—non-volatile residues) can interfere with the disinfectant's chemistry, reducing or even nullifying its effectiveness. Therefore, if one wants to guarantee disinfection or even sporicidal action on the treated surface, it is essential to validate the effectiveness of the cloth/disinfectant combination (**EN 16615**).

Q9. What level of training is required for disinfection and how should it be documented?

→ Any personnel entering, and/or working in a cleanroom environment must receive training in a broad range of topics to ensure that they are aware of the requirements of working in a GMP environment, and the potential risk to products and ultimately patients that can result in bad practice.

PIC/s Guide to GMP (2018) states:

"2.10 The manufacturer should provide training for all the personnel whose duties take them into production areas or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel)"

FDA Aseptic Processing Guide (2004) states:

"Appropriate training should be conducted before an individual is permitted to enter the aseptic manufacturing area... topics should include aseptic technique, cleanroom behaviour, microbiology, hygiene, gowning, patient safety hazards posed by a non-sterile drug product..."

"7.3 All personnel including those performing cleaning, maintenance, monitoring and those that access cleanrooms should receive regular training, gowning qualification and assessment in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. This training should include the basic elements of microbiology and hygiene, with a specific focus on cleanroom practices, contamination control, aseptic techniques and the protection of sterile products (for those operators entering the grade B cleanrooms and/or intervening into grade A) and the potential safety implications to the patient if the product is not sterile. The level of training should be based on the criticality of the function and area in which the personnel are working."

EudraLex Vol.4 Annex 1 (August 2022) states:

For staff involved in cleaning and disinfection activities, training should be given in safe handling, preparation and disposal of detergent and disinfectants, appropriate application techniques (cleaning/disinfection procedures) as well as the basics of GMP and microbiology/hygiene.

This is supported by USP Chapter <1072> which states:

"Staff involved in disinfection require training in microbiology, industry practices for cleaning and sanitization, safe handling of concentrated

disinfectants, the preparation and disposal of disinfectants, and appropriate application methods."

→ Training should be assessed and documented in the same way that training for production operators is recorded. This should be done for company staff, and any contract personnel that perform these activities.

Ideally training should include a practical component (e.g., performance of techniques, visualisation of risks), not just reading the SOPs. Regular assessment and re-training should be performed as required. To manage these topics, this could be included directly in job training passports

Q10. About contact time, how much the decontamination efficacy differs depending on the type of disinfectant, contact material and conditions?

→ The type of disinfectant, the type of the surface being disinfected, and cleanroom conditions (anticipated bioburden levels/types, achievable contact time) can all have a significant impact on disinfectant efficacy.

Disinfectants supplied by reputable suppliers and intended for cleanroom use will be supported by appropriate validation data to demonstrate their effectiveness (to make a label claim of bactericidal, yeasticide, fungicidal, viricidal or sporicidal efficacy and to register the products with the relevant registration authorities).

However, this data is usually performed using standard test methods (suspension and surface test methods), using standard organism types in a set contact time. Where surface tests are performed, the standard methods usually only use stainless steel as the surface material.

Whilst this is useful information as end users can compare the performance of different biocides from different manufacturers in the market or ensure the disinfectants meet a minimum level of efficacy as each manufacturer tests according to a set method, it does not always reflect how the disinfectant will be used in their own cleanrooms.

It is a regulatory expectation that end users validate the disinfectants they intend to use in use on site. EudraLex Vol.

4 Annex 1 (August 2022) states:

"4.34 The disinfection process should be validated. Validation studies

should demonstrate the suitability and effectiveness of disinfectants in the specific manner in which they are used and on the type of surface material, or representative material if justified, and should support the in-use expiry periods of prepared solutions."

PIC/S 9.4.3 states:

"The effectiveness of disinfectants and the minimum contact time on different surfaces should be validated."

USP Chapter <1072> states:

"The selection of suitable disinfectants and the verification of their effectiveness in surface challenge testing is critical in the development of a cleaning and sanitization program."

It is also a current regulatory requirement to validate disinfectants against the in-house isolates recovered from EM monitoring. The FDA states:

"The suitability, efficacy and limitations of disinfecting agents and procedures should be assessed. The effectiveness of these disinfectants and procedures should be measured by their ability to ensure that potential contaminants are adequately removed from surfaces."

Whilst there is no requirement for end-users to use any specific methodology or conditions to perform disinfection efficacy validation, any validation should be representative of how products are used on the site.

It's expected that site had evaluated their own representative material, categorized them by a matrix approach (for example, by family) to select candidate with a scientific approach to apply their tests to be representative of in situ.

The norm ISO 13697 could be used to support the validation program combined with in situ control.

Q11. Do we need to clean every time before we use a disinfectant?

→ Not necessarily. The frequency of cleaning and/or disinfection should be risk based. Annex 1 (August 2022) states:

"4.33 The disinfection of cleanrooms is particularly important. They should be cleaned and disinfected thoroughly in accordance with a written programme. For disinfection to be effective, prior cleaning to remove surface contamination should be performed. Cleaning programmes should effectively remove disinfectant residues. More than one type of disinfecting agent should be employed to ensure that where they have different modes of action, their combined usage is effective against bacteria and fungi.

Disinfection should include the periodic use of a sporicidal agent. Monitoring should be undertaken regularly in order to assess the effectiveness of the disinfection programme and to detect changes in types of microbial flora (e.g. organisms resistant to the disinfection regime currently in use)."

It is important that surfaces are free from product residue, dust, debris, dirt, soiling or residues of other disinfectants before applying a disinfectant product. Depending on your manufacturing process, amount of personnel and traffic in a room and the type of surface being disinfected, the cleaning frequency may vary.

The risk could be link to product exposure or to residues accumulation. The frequency defined should be justified according to a rational.

Q12. Does a disinfectant have to stay wet for its contact time?

→ If we make a review of respected pharmaceutical industry publications and regulatory guidance related to this question. From this review, the need for the disinfectant to be wet for the duration of the contact time is reasonably clear.

Whilst it is not inconceivable that there is a continuation of disinfectant efficacy after the surface is visibly dry, the action is taking place at a cellular level and is virtually impossible to measure in practice as the user cannot observe cell death as an endpoint.

In a pharmaceutical cleanroom, the endpoint of disinfectant contact time can be defined (and validated) as the point at which the disinfectant has visibly evaporated from the surface. In practice, end users may find it useful to perform initial 'practical use' studies within the cleanroom to establish the wet contact time that can actually be achieved (usually around 5-15 mins), and incorporate those conditions into validation. For example, if the disinfectant is visibly dry on a surface within 1 minute in the cleanroom, then the efficacy test must mimic those conditions.

Most pharmaceutical guidance organisations define contact time as a wet contact time.

Q13. Can you mop/wipe with a zig-zag pattern?

→ Yes, other wiping/mopping patterns can be used. Usually it is recommended to use mopping/wiping in linear, overlapping strokes as this technique is described in ISO14644.

If other patterns are used ('S' technique or zig-zags) it may be necessary to adjust the procedure to wipe/mop along left and right hand edges after the main surface area in order to cover areas that are commonly missed, or to contact any contamination that may have been moved to the sides of the area being disinfected by these techniques.

Q14. How many times can we re-launder our mop heads?

→ This will depend on the mop head material, type of cleanroom surfaces being mopped, surface areas being mopped, disinfectant agents being used, re-laundering and sterilisation processes.

All of these factors will influence the deterioration of the mop head material. You should have an agreement in place with the laundry on how many times mop heads can be re-laundered (based on data on how many cycles the mop heads can withstand). You should also ensure that procedures are in place for operators to check mop heads for degradation prior to use, and to discard or dispose of any that are soiled or damaged.

Q15. What is the difference between cleaning and disinfection?

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

EudraLex Vol. 4 Annex 1 (August 2022)

Cleaning (often using a detergent; but water could also be used – depend on the type of residues to eliminate) is the process designed to wet and/or emulsify dirt or soiling to aid in its removal, the goal is to remove chemical residues. Whilst cleaning may reduce microbial levels present, this will not be to the same extent as a disinfectant.

Disinfection – The process by which the reduction of the number of microorganisms is achieved by the irreversible action of a product on their structure or metabolism, to a level deemed to be appropriate for a defined purpose.

EudraLex Vol. 4 Annex 1 (August 2022)

Disinfection is designed to reduce the levels of microorganisms on a surface through the chemical action of the agent on microbial cells. To be most effective, disinfectants should be applied to a clean surface.

Q16. Should you introduce a rinsing step after cleaning?

→ This depends on the cleaning agent. If you use water (large surfaces) or alcohol (small surfaces) to clean and you use an application technique and mopping/wiping technique that ensures contaminants are picked up from the surface and not re-applied, then rinsing may not be required.

Where you have sticky, oily or difficult dirt/soil/residues that require you to use a detergent to wet/emulsify them and lift them off the surface, you are likely to have to use a rinse step to remove detergent residues.

Conclusion

The control of surfaces in clean rooms is an essential subject for mastering our processes and starts with the control of environments in the broad sense. Class A environments thus represent the border between two worlds: Surfaces at risk of cross-contamination are more related to the control of aseptic processes, and those at risk of environmental contamination. In such environments, what makes it possible to differentiate them is schematically the level of toxicity of the products distributed, while taking into account their galenic. We work within the GIC to provide you with clarity and to provide you with pragmatic answers on a global theme that is often insufficiently considered and not mastered. What validation effort should we achieve? Is visually clean acceptable as the case may be? In the end, it is essential to guarantee the control of all your cleanroom decontamination processes in order to participate in the overall performance of your contamination control. Logic!

See you in April to continue the discussions.

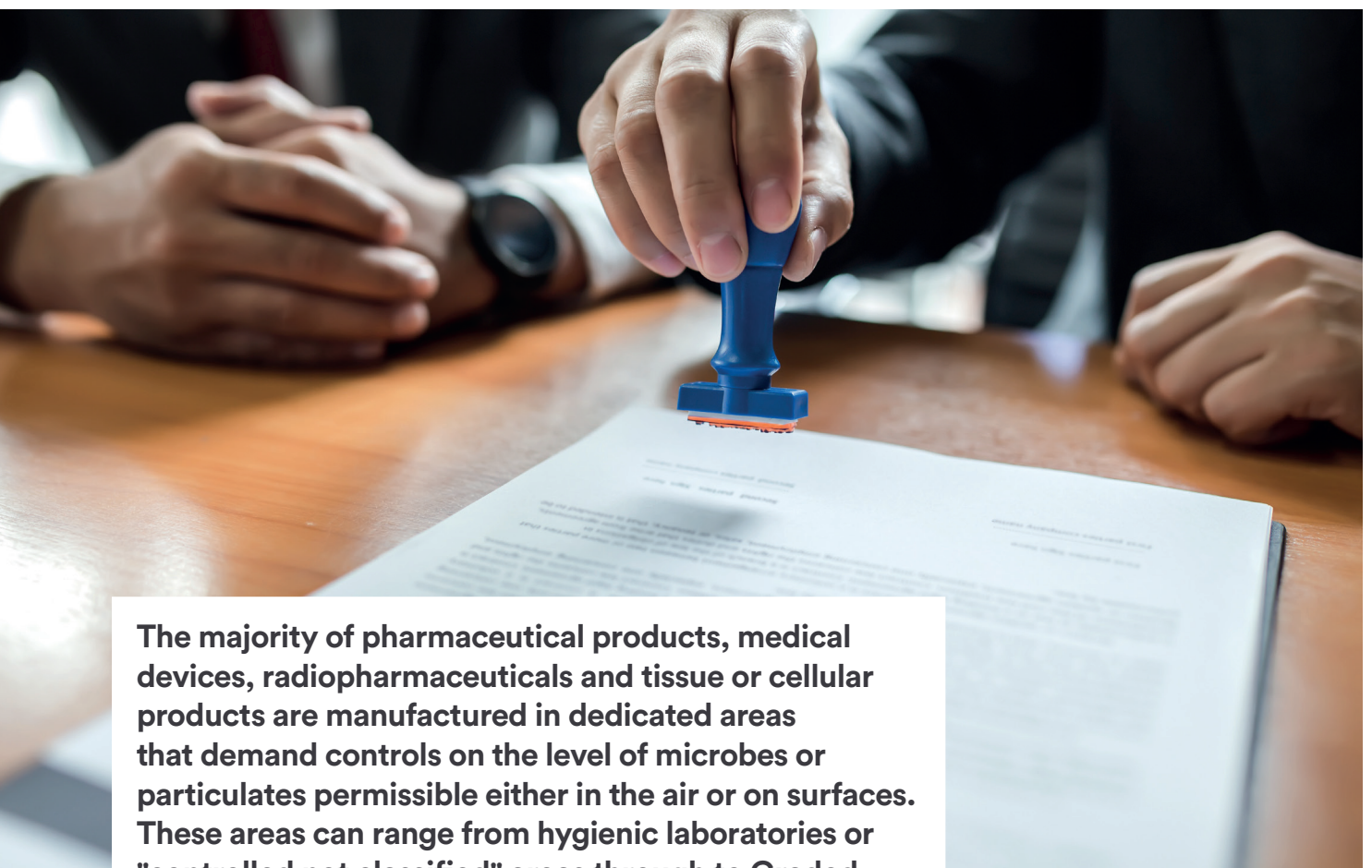


**Program
&
registration**

Cleaning validation.

Methods to Validate Disinfectants.

Denis STREITT → Laboratoires Anios



The majority of pharmaceutical products, medical devices, radiopharmaceuticals and tissue or cellular products are manufactured in dedicated areas that demand controls on the level of microbes or particulates permissible either in the air or on surfaces. These areas can range from hygienic laboratories or "controlled not classified" areas through to Graded cleanrooms as defined within the standard ISO 14644.

Where disinfectants are used in an environment where good manufacturing practice (GMP) is employed, it is a regulatory expectation that they are validated to demonstrate that they are able to reduce typical and anticipated bioburden to an acceptable level.

The FDA Aseptic Processing Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice September 2004 states that *"routinely used disinfectants should be effective against the normal microbial vegetative flora recovered from the manufacturing facility"*.

In addition, EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (2022) Section 4.34 states *"The disinfection process should be validated. Validation studies should demonstrate the suitability and effectiveness of disinfectants in the specific manner in which they are used and on the type of surface material, or representative material if justified, and should support the in-use expiry periods of prepared solutions"*.

End users should seek out reputable disinfectant manufacturers that sell disinfectants intended for use in cleanroom areas as described above.

In order to sell products which make a label claim of bactericidal, fungicidal or sporicidal efficacy there is a legal requirement for manufacturers to demonstrate that their disinfectants are effective. This is achieved by performing disinfectant efficacy testing using a recognised methodology such as the CEN, AOAC or ASTM test methods.

The European Committee for Standardization (CEN – Comité Européen de Normalisation) set up Technical Committee 216 to produce harmonized standards and test methods for assessment of the efficacy of disinfectants and antiseptics. These "European norm" (EN) standards include a mixture of suspension tests and surface test methods to cover bactericidal, fungicidal, viricidal, sporicidal and mycobactericidal activity. The 'European norm' (EN) methods are widely used and accepted across Europe and PIC/S member countries.

Manufacturers perform efficacy testing of their disinfectant products to provide data for in-country registration, registration with the Biocidal Products Regulation (BPR – [EU] 528/2012) or label claims. This testing will use a recognised method such as the EN methods that have not been modified. This testing gives an outline of the product performance and is useful for end users to be able to compare the performance of different biocides in the market or

ensure the disinfectants meet a minimum level of efficacy.

Manufacturers data is usually based on *in-vitro* (suspension) tests and/or surface tests that are performed in full adherence to the standard tests available, meaning use of defined parameters, such as surfaces, organisms and contact times. It should be noted that the EN standards were developed to test disinfectants used in a wide variety of industries including hospitals, food processing plants and industrial areas where the requirements for performance (efficacy), material compatibility or disinfectant residue levels may be very different when compared to the requirements of a cleanroom.

As discussed earlier, although there is a regulatory requirement for end users to validate disinfectants used in cleanrooms, there is no guidance on which specific methodology to use. Many end users opt to use modified versions of standard methods (such as the EN 13697 surface test) as they are well designed, robust, repeatable and have suitable controls built into the method. Use of modified standards for disinfectant efficacy methods are also widely recognised and accepted by regulators.

When numerous disinfectants at various concentrations and/or contact times are being assessed, use-dilution or suspension methods may be useful as screening tests to pre-select the most appropriate disinfectant/concentration/contact time combination to progress for subsequent surface testing. Basic screen testing usually takes the form of quantitative suspension tests (e.g. tests based on EN1276:2019; EN1650:2019; EN13704:2018). In these suspension tests a known number of organisms is mixed in solution with interfering substance, and the test disinfectant added for a set contact time. Following neutralization of the disinfectant, the number of organisms inactivated is calculated.

End users can compare supplier suspension data if performed by an accredited laboratory for disinfectant selection, however, these tests do not necessarily predict how the disinfectant will perform on contaminated surfaces.

"In order to demonstrate compliance with pre-determined acceptance criteria specified in terms of a log reduction, it is necessary that a quantitative test method is used." specific conditions."

Disinfectant surface testing is the most common type of testing performed for the purpose of validation of cleanroom disinfectants and involves application of a known number of organisms, mixed with an interfering substance onto a hard, non-porous surface. After the inoculum has dried the disinfectant is then applied and then left for a set contact time. Following neutralization of the disinfectant and recovery from the surface, the number of organisms inactivated is calculated.

There are a variety of internationally recognized surface test methods available: both qualitative and quantitative; with or without mechanical action. The reduction in the number of test organisms caused by a disinfectant is generally expressed as decimal logarithm (log), commonly referred to as the log reduction. In order to demonstrate compliance with pre-determined acceptance criteria specified in terms of a log reduction, it is necessary that a quantitative test method is used.

EN 13697: 2024 is a surface test performed on stainless steel coupons as described above. For a disinfectant manufacturer the minimum requirement of biocidal activity for this test is a 4-log reduction for bacteria and a 3-log reduction for fungi. This is less stringent than the requirements of the Quantitative Suspension Tests (i.e. a 5-log reduction for bacteria and 4 log reduction for fungi). However, this is to reflect the normally expected reduction in the susceptibility of organisms to disinfectants as a consequence of being dried onto the surface.

It has been recognized that the conditions used to dry the organisms onto the surface of the stainless-steel coupons (37°C for one hour) can result in a loss of viability with Gram negative and yeast cultures. This can be a significant factor and can result in a sufficient loss of viability that it may render it difficult to satisfy the surface test acceptance criteria (4 log reduction).

One disadvantage of the EN 13697 test method is that it does not take into consideration the manner in which disinfectant will be applied by the end user. The incorporation of mechanical action into the testing method is significant, as disinfectants used in the cleanroom will usually be applied using some form of mopping or wiping. In 2015, a new EN method to demonstrate the efficacy of disinfectants was introduced that included the effect of mechanical action. This new method is EN 16615:2015, for the assessment of disinfectants used in

the medical area, and is both quantitative as well as incorporating mechanical action by means of using a wipe to apply the disinfectant to a series of test fields. The method may also be adapted or modified by end users of disinfectants to test biocidal efficacy on a variety of hard, non-porous surfaces. This method has become a popular choice for validation of cleanroom disinfectants and in 2020 was included in the ECHA Technical Agreement for Biocides (December 2023) mopping and wiping.

As previously mentioned, regulatory authorities do not demand that end users of disinfectants comply with unmodified standard test methods. However, validation studies based on adapted published methods appear likely to be accepted as adequate proof of disinfection efficacy, provided they are relevant to the processes in question. The main advantage of using an internationally recognized standard test is that the method is usually "self-validating" due to the inclusion of appropriate system suitability checks and controls that are part of the method, therefore eliminating the need for in-house method validation.

When end users are writing their protocols there are some test parameters that should be considered for modification to best reflect when disinfectants are used in a cleanroom, these may include:

- different types of test surface,
- predominant microorganisms isolated from the facility environment,
- contact times,
- starting inoculum levels,
- acceptance criteria (the majority of end users commonly use the rationale given in USP Chapter <1072>),
- test temperature (i.e. use of product in temperature sensitive environments),
- test reagents (such as a suitable neutralizer for the product being tested).

It is important to note that whilst there is no obligation to test using the unmodified standard method, deviation from the standard should be documented with an appropriate rationale. Modifying the test methods may more accurately reflect actual usage conditions but may also adversely affect test reproducibility. In some instances, it may be more appropriate to modify the test procedures to make them more relevant to particular applications rather than rigidly applying official methods

that may not be entirely relevant to the cleanroom environment.

EN 14885:2022, which describes application of the EN standard methods, provides further guidance with regards to best practice for the control of potential imprecision due to test modification.

Conclusion

the particular methods chosen for a disinfectant efficacy validation depend on the needs of the end user and the intended use of the disinfectant. A validation study must ensure that the disinfectants selected are the most effective for supporting a facility's contamination control strategy (CCS). Surface testing based on EN 13697 and/or EN 16615 may be considered the most relevant tests to conduct as they are most reflective of end user application, but will often include modification of test parameters, surfaces and organisms. In addition to validation efficacy tests subsequent field trials (also known as 'Phase III trials') should be performed to further support implementation via environmental microbial data.

Pour en savoir plus : www.iwtpharma.com



iwt
TECNIPLAST GROUP

LAVEUR SÉCHEUR GMP

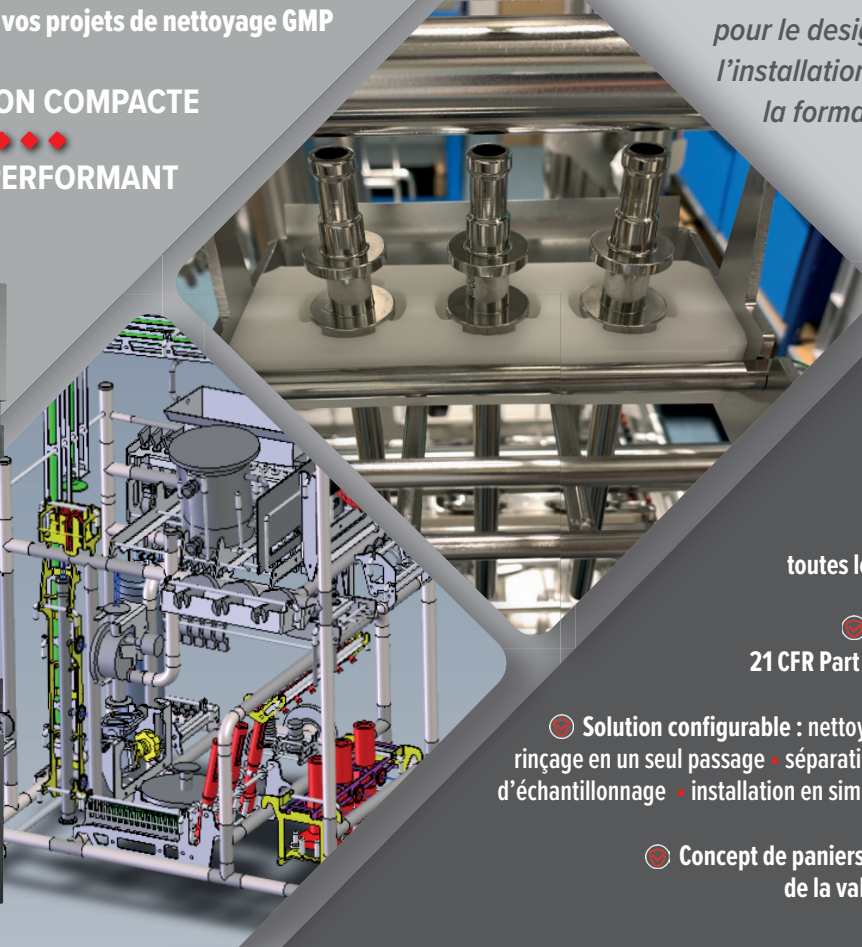
Pour vos projets de nettoyage GMP

SOLUTION COMPACTE

NETTOYAGE PERFORMANT

VOTRE PARTENAIRE UNIQUE POUR UNE SOLUTION CLÉ EN MAIN

*Un seul interlocuteur
pour le design, la fabrication,
l'installation, la qualification,
la formation et le service.*



☑ Applications pour toutes les formes galéniques

☑ Conformité Gmp 5, 21 CFR Part 11 et Active Directory

☑ Solution configurable : nettoyage en recirculation • rinçage en un seul passage • séparation des circuits • points d'échantillonnage • installation en simple ou double barrière

☑ Concept de paniers adapté aux objectifs de la validation de nettoyage

Nettoyage.

Clés du succès d'un projet de mise en place d'une solution de nettoyage GMP.

Sandrine DUCLOS → Virbac & Isabelle HUCHARD → TECNIPLAST & Laurent SIMON → Cophaclean



La maîtrise de la contamination est au cœur des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique, les exigences réglementaires n'ont cessé de s'intensifier, notamment depuis la révision de l'Annexe 1 des EU GMP (2022). Ce texte fondamental consacre désormais la "Contamination Control Strategy" (CCS) comme fil conducteur de l'ensemble des activités aseptiques et stériles. Le paragraphe 2.5 rappelle que le développement d'une CCS nécessite une compréhension détaillée des procédés, et cite explicitement le nettoyage et la désinfection comme éléments centraux de cette stratégie.

L'Annexe 1 (§ 5.4) précise par ailleurs que tout procédé de nettoyage doit être validé pour éliminer efficacement les résidus susceptibles de nuire à l'efficacité des désinfectants et de compromettre la qualité des lots. Les sections 6.1 à 6.4 étendent cette exigence aux utilités critiques (eau, vapeur, air filtré), qui doivent être conçues et surveillées de façon proportionnée aux risques identifiés.

Dans ce contexte, le nettoyage automatisé GMP n'est plus seulement une opération technique : il constitue un **maillon stratégique** de la maîtrise de la contamination, contribuant directement à la robustesse du CCS et à la qualité des produits fabriqués. Contrairement au nettoyage manuel, plus difficile à standardiser et à valider, le nettoyage automatisé permet de réduire la variabilité humaine, de documenter chaque cycle et d'assurer une reproductibilité démontrée.

Cet article propose de présenter les clés de succès pour la mise en place d'un projet d'une solution de nettoyage GMP, en s'appuyant sur l'expérience de projets stratégiques conduits chez VIRBAC. De la rédaction de l'URS jusqu'à la qualification finale, nous montrerons comment la rigueur méthodologique, l'approche scientifique et la gouvernance projet garantissent la réussite.

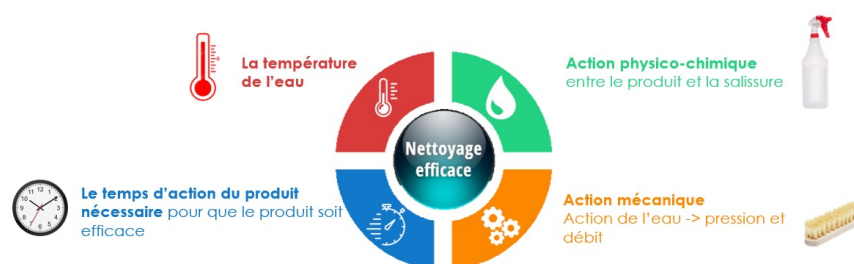
1. Rigueur méthodologique

1.1 De l'URS au contrat : la pierre angulaire du projet

La rédaction de l'URS est une étape structurante. Selon les recommandations de l'ISPE et de l'ICH Q8, elle doit convertir les besoins utilisateurs en exigences claires, mesurables et objectivables. Trop souvent, des spécifications trop générales (« machine capable de laver les pièces de production ») entraînent des écarts lors de la qualification, faute d'avoir défini en amont les critères d'acceptation.

VIRBAC a mis en place une approche très précise et rigoureuse dans la définition de ses besoins :

- Un **cahier des charges précis** avec une liste exhaustive d'exigences listées sous forme de tableau, une ligne par exigence, et l'attente d'une réponse claire du fournisseur à chaque exigence
- La définition de **critères chiffrés** : Température de l'eau jusqu'à 70°C +/- 5°C ; concentration en détergent entre 0% et 5%
- La démonstration de la **couverture des surfaces à nettoyer** par un test riboflavine



↑Figure 1 : Cercle de SINNER. TACT : Temps – Action mécanique – Chimie – Température

- Les pièces doivent être visuellement sèches, identification des pièces difficiles à sécher (en polymère ou avec zone de rétention externe comme les ballons Nalgène)
- La prise en compte des **contraintes réglementaires** : 21 CFR Part 11, GAMP 5, Annexe 1 des EU GMP.
- Une liste claire des **pièces à nettoyer**
- La définition des exigences de traçabilité documentaire.

Résultat : un alignement contractuel solide, moins de risques d'interprétations floues ou d'écarts en qualification. L'URS est un élément clé du projet, facilitant la qualification puis la validation dès la conception.

De la conception à la qualification. Chaque étape du cycle de projet GMP est balisée par des jalons de qualification :

- **DQ** : qualification du design par rapport à l'URS et aux analyses de risques (QRM)
- **FAT** : tests dynamiques en usine avec charges réelles lorsque les pièces peuvent être mises à disposition pendant le temps des FAT. La fourniture de la documentation complète dès les FAT permet de capitaliser certains tests en SAT, voire en QI / QO.
- **SAT** : tests sur site avec les utilités réelles
- **IQ/OQ/PQ** : qualification complète du système avec documentation à chaque étape.

La capitalisation des résultats des tests de FAT et SAT en QI / QO voire QP est un réel gain de temps sur le processus complet de validation de nettoyage. C'est possible lorsque les équipes d'assurance qualité sont présentes dès la validation des protocoles FAT / SAT jusqu'à la réalisation des tests.

Pour VIRBAC, les FAT en présence de l'assurance qualité, ont intégré des tests statiques et dynamiques avec paniers chargés, et les SAT ont permis d'adapter les recettes en fonction des caractéristiques de l'eau du site.

VIRBAC a assuré une **traçabilité documentaire** dès la rédaction, grâce à des **protocoles validés par l'assurance qualité**, permettant d'éviter des modifications tardives.

1.2 Adaptation aux contextes de production

Les exigences de nettoyage sont adaptées aux contextes de production. Dans tous les cas, il s'agira d'éliminer les traces de produit, d'éliminer les traces de détergent, et de sécher les charges pour maîtriser les risques de contamination croisée.

L'analyse de risques réalisée en amont du processus de validation de nettoyage permettra de définir les critères d'acceptation et donc les besoins. Cela a un impact immédiat sur la stratégie de conception des paniers de nettoyage en particulier.

Les URS des projets de VIRBAC ont intégré ces données pour concevoir un système polyvalent, notamment via des paniers adaptables à plusieurs familles de pièces.

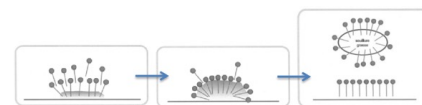
2. Approche scientifique

2.1 Développement de recettes : la logique TACT

Le développement des recettes de nettoyage est basé sur l'évaluation de l'action concomitante des 4 paramètres du nettoyage, représentés sous la forme du cercle de SINNER (Fig1).

L'action simultanée des agents chimiques et de la température permettent de décoller les souillures du support (surface à nettoyer), l'action mécanique permet d'éliminer les produits (souillure ou détergent) jusqu'à l'évacuation dans le bâtiment.

L'action simultanée des agents chimiques et de la température permettent de décoller les souillures du support (surface à nettoyer), l'action mécanique permet d'éliminer les produits (souillure ou détergent) jusqu'à l'évacuation dans le bâtiment.



La recette de nettoyage s'appuie donc sur une approche rationnelle autour de l'équation générale :

$$\text{Lavage} = \int_0^t \text{Chimique}(|\vec{c}| \cdot T) \times \text{Mécanique}(D, P) dt$$

Chaque paramètre est optimisé grâce à différentes analyses :

- Tests en laboratoire pour sélectionner la nature, la **concentration des agents chimiques, et la température**
- Evaluation de la compatibilité entre la température et le produit à éliminer, entre les détergents et les matériaux des pièces à traiter
- Niveau de débit et pression pour garantir l'effet mécanique
- Optimisation du temps de cycle pour concilier efficacité et sobriété énergétique.

L'optimisation de ces paramètres, et donc de la recette, permet de maîtriser l'impact environnement et la consommation énergétique.

Chez VIRBAC, les recettes ont été testées en plusieurs cycles, avec réalisation de prélèvements pour analyse physico chimique avec l'accompagnement de COPHACLEAN, pour quantification des résidus. L'intégration de pièces volontairement souillées avec le produit pire des cas a permis de démontrer la robustesse du procédé. Cette approche illustre le QbD : le cycle n'est pas défini par essais/erreurs, mais conçu et optimisé sur la base de paramètres critiques identifiés en amont.

ID: 251112 Cycle: 21-scada-01 Num.: 911

Cycle: 21-scada-01 Ver.: 005
User: IWT
Start: 11/01/2023 16:10:54
REF.: recipe
test

WASHING (w1)
Recipe parameters:
Water type: purificada Time: 120 s Water Quantity: 80 l
Temperature: 15 °C Power: 2.4 bar CIP 92: 0 % Conductivity: 0 mS/cm
Process data:
Chamber temperature (MIN/AVG/MAX): 24 / 25 / 25 °C
Water temperature (MIN/AVG/MAX): 24 / 25 / 25 °C
Water pressure (MIN/AVG/MAX): 2.3 / 2.4 / 2.5 bar
Water conductivity: 0 mS/cm Water Quantity: 82 l
Detergent quantity: 0 ml
Total phase time: 444 s

RINSE (r1)
Recipe parameters:
Water type: purificada Time: 60 s Water Quantity: 80 l
Temperature: 15 °C Power: 2.8 bar Conductivity: 0 µS/cm
Process data:
Chamber temperature (MIN/AVG/MAX): 25 / 26 / 26 °C
Water temperature (MIN/AVG/MAX): 25 / 25 / 26 °C
Water pressure (MIN/AVG/MAX): 2.7 / 2.8 / 2.9 bar
Water conductivity: 505 µS/cm Water Quantity: 82 l
Total phase time: 362 s

DRY (d1)
Recipe parameters:
Chamber drying: 60 s
Piping Drying: 70 s Temperature: 45 °C Dripping: 5 s

Stop: 11/01/2023 16:24:24
Cycle status: ABORTED
A007: WASHING PUMP: DRIVER FAULT

Signature

2.2 Design machine + paniers : le cœur du succès d'un système intégré

L'efficacité ne dépend pas uniquement de la machine : le couple **machine + panier** est indissociable.

L'élaboration de la liste des pièces à nettoyer est le point de départ essentiel du design des paniers. Elle doit être associée à l'URS. En effet, cette liste permet de définir le besoin précis. Par

exemple, les dimensions des pièces les plus grandes impactent le choix de la taille de la chambre du laveur.

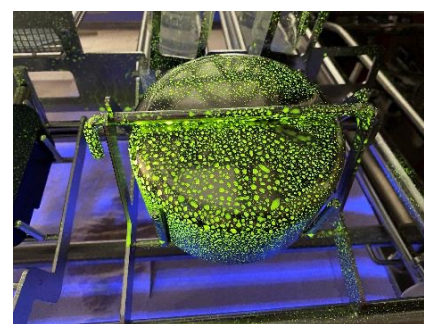
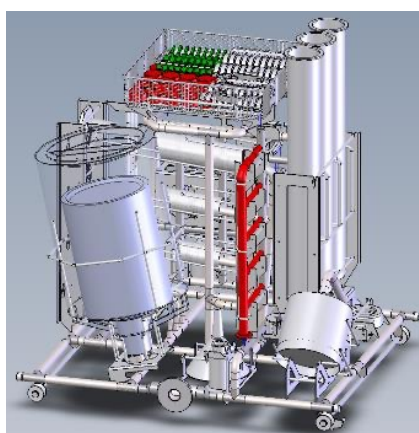
Le design des paniers doit répondre à plusieurs exigences qui sont vérifiées en DQ et lors des étapes de qualification suivantes :

- Respecter les charges à nettoyer sur un même panier
- Vérifier via les plans 3D que toutes les pièces ont bien été prises en compte. Déceler un éventuel oubli (client ou fournisseur) en DQ a moins d'impact coût et délai sur le projet que lors des étapes suivantes.
- Garantir le recouvrement homogène de toutes les surfaces critiques (tests à la riboflavine).
- Prendre en compte la diversité des pièces à laver (taille, géométrie, matériaux).
- Réduire la pénibilité des opérateurs en facilitant les manipulations.
- Optimiser les flux hydrauliques et aérauliques pour minimiser les zones d'ombre.
- Positionner les pièces pour faciliter l'élimination de l'eau, et donc optimiser le résultat du séchage ainsi que sa durée.

VIRBAC a adopté une approche proactive :

- Utilisation de **scans 3D et modélisation 3D de la pièce**
- Tests de recouvrement (riboflavine) réalisés dès les FAT avec l'ensemble des pièces des charges
- Ergonomie opérateur optimisée
- Réduction des zones d'ombre hydrauliques

Résultat : une validation facilitée dès le FAT, une reproductibilité renforcée, et une démonstration claire de la maîtrise du nettoyage.



2.3 Intégration à la stratégie CCS

L'Annexe 1 impose que le nettoyage soit un **maillon du CCS**. Le paragraphe 2.5 stipule que les sources de contamination incluent les résidus microbiens et particuliers, et que la CCS doit couvrir le nettoyage et la désinfection.

Dans ce cadre, VIRBAC a :

- maîtrisé des paramètres critiques du cycle (alarmes, qualification du laveur),
- mis en place une surveillance sur des paramètres critiques (rapport de cycle, conductivité, vérification périodique des étalonnages des sondes),
- documenté les analyses de risque avec traçabilité,
- intégré les alarmes et enregistrements dans une démarche **Data Integrity**.

Le laveur n'est plus vu comme un équipement isolé, mais comme un **acteur central du contrôle de la contamination** au même titre que la filtration de l'air ou le monitoring environnemental. (voir tab1)

3. Gouvernance projet : un facteur déterminant

3.1 Gouvernance structurée et pluridisciplinaire

Un projet de laveur GMP est transversal : il concerne la production, la Qualification/Validation qui fait partie de l'assurance qualité, l'ingénierie, la maintenance. L'ICH Q9 souligne l'importance de la pluridisciplinarité pour identifier et hiérarchiser les risques.

VIRBAC a mis en place une gouvernance exemplaire sur un projet stratégique :

- Équipe projet dédiée, incluant toutes les fonctions clés (Production, qualification/validation, maintenance, service généraux, ingénierie)
- Ateliers de travail collaboratifs réguliers
- Documentation de chaque décision dans un cadre QRM
- Intégration des résultats dans le CCS du site.

Cette gouvernance a permis de créer une traçabilité décisionnelle : chaque choix technique (design panier,

↓ Table 1 :

No.	FUNCTIONS	No.	COMPONENTS		QUESTIONS Components							Critical		FAT	SAT	IQ	OQ
			P&ID TAG	P&ID SPECIFICATION	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	RATIONALE OF THE SCORE		YES	NO	Y/N	Y/N
					Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y	N	Y	N	Y/N	Y/N
1.1	compressed air																
		1.1.1	06101	FILTER	n	n	n	n	n	n	n	-	-	-	-	-	-
		1.1.2	PCV 42001	PRESSURE REGULATOR	n	n	n	n	n	n	n	-	-	-	-	-	-
		1.1.3	PI 82201	PRESSURE GAUGE	n	n	n	n	n	n	n	-	-	-	-	-	-
		1.1.4	06106	FILTER	y	n	n	y	n	y	n	-	-	-	-	-	-
		1.1.5	FV 27301	SOFT START VALVE	n	n	n	n	n	n	y	-	-	-	-	-	-
		1.1.6	PSL 74104	PRESSURE SWITCH	n	n	n	n	n	n	n	-	-	-	-	-	-
		1.1.7	HV 18601	COMPRESSED AIR INLET MANUAL SHUT-OFF	n	n	n	n	n	n	n	-	-	-	-	-	-

paramètres de cycle, instrumentation) est justifié par une analyse de risque et documenté. Lors d'une inspection, cette approche démontre que le projet s'inscrit dans une démarche de maîtrise de la contamination fondée sur le QRM.

Conclusion

Le nettoyage GMP, longtemps perçu comme une simple opération de lavage, est aujourd'hui un enjeu stratégique de maîtrise de la contamination. L'expérience VIRBAC montre qu'en combinant : **rigueur méthodologique, approche scientifique et gouvernance projet efficiente**, il est possible d'atteindre un niveau de conformité élevé, tout en réduisant les risques, les coûts cachés, et les écarts en inspection.

L'avenir du nettoyage GMP se construit autour de l'innovation.

- **Digitalisation** : connectivité temps réel, intégrité des données
- **Jumeaux numériques** : modélisation préalable des flux et paniers
- **IA / Machine Learning** : optimisation prédictive des cycles, maintenance conditionnelle

Ces évolutions renforceront la robustesse, la traçabilité et la performance des systèmes de nettoyage. Le laveur devient alors non seulement un outil de production, mais un **levier de différenciation et de qualité intégrée** pour l'industrie pharmaceutique.

Références

1. EU GMP – Annexe 1 (2022)
2. ICH Q8 (Pharmaceutical Development)
3. ICH Q9 (Quality Risk Management)
4. ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System)
5. ICH Q12 (Lifecycle Management)
6. PDA TR29 – Cleaning Validation
7. ISPE – Good Engineering Practice, Cleaning Guidelines
8. Publications A3P sur le bionettoyage



**GROUPE
ICARE**

VOTRE PARTENAIRE EXPERT DE LA SÉCURITÉ DE VOS PRODUITS DE SANTÉ

Depuis 30 ans, nos équipes accompagnent les industriels de la santé dans leurs démarches de tests, validation de procédés, consulting et formation, afin de garantir la fiabilité de leurs environnements, équipements et process : salles propres, équipements et utilités.

Nos domaines d'intervention :

- ✓ Contrôles particuliers, microbiologiques, aérauliques et chimiques
- ✓ Contrôles des réseaux de distribution (liquides, gaz, vapeur)
- ✓ Qualification des installations, équipements et environnements
- ✓ Validation des procédés (stérilisation, nettoyage, désinfection)
- ✓ Consulting & Formation

Indicateur Biologique H₂O₂

- ✓ Consommable incontournable pour une validation performante et de qualité
- ✓ Fabriqué sans **Rogue BI's**, gage de fiabilité et sécurité

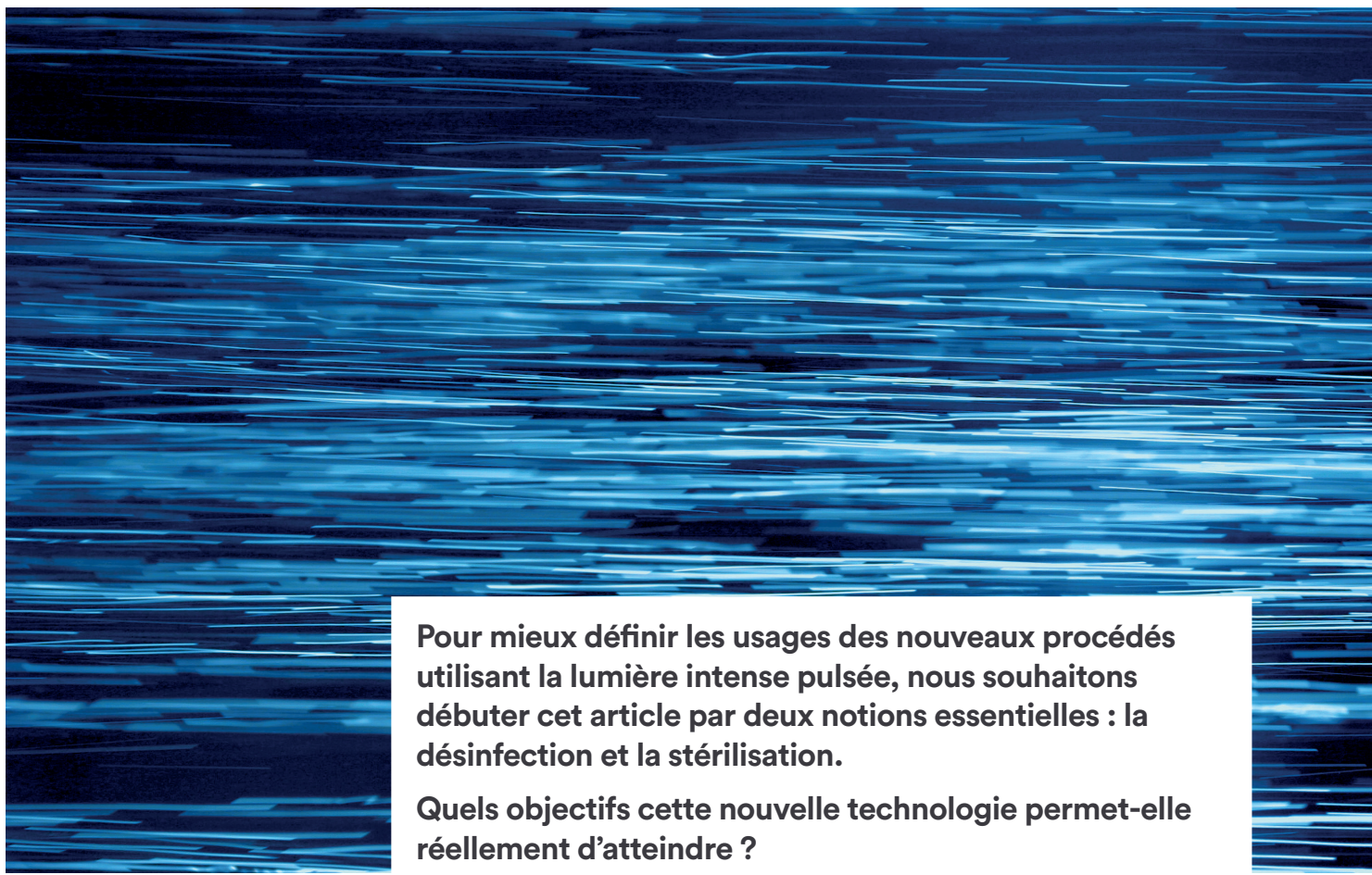
Découvrez toutes nos solutions sur www.groupeicare.com



Lumière pulsée.

Nouvelle venue dans le monde de la désinfection ?

Barbara NIBOUCHE & Bruno ROBERT & Christophe DUFOUR →BIOPULZ



Pour mieux définir les usages des nouveaux procédés utilisant la lumière intense pulsée, nous souhaitons débiter cet article par deux notions essentielles : la désinfection et la stérilisation.

Quels objectifs cette nouvelle technologie permet-elle réellement d'atteindre ?

La norme américaine USP 1072 a pour but d'assurer que toutes les surfaces dans les environnements contrôlés (salles propres, isolateurs, zones de production stériles) sont traitées de manière à limiter la bio-charge et les risques de contaminations croisées. La mise en œuvre du procédé de désinfection doit respecter le niveau de classification des salles (ISO-5 à ISO-8), la compatibilité avec les matériaux, le respect de l'intégrité du personnel et l'absence de résidu chimique après traitement.

La désinfection des locaux de production par la Lumière Intense Pulsée s'inscrit dans cet usage. Comme tout autre procédé, des tests d'efficacité sur les différents points critiques doivent être effectués. La robustesse de son protocole doit être démontrée. La SAL (Sterility Assurance Level) sera définie par le responsable de l'entité de production en lien avec le monitoring microbiologique et permettra d'adapter le protocole à l'objectif recherché.

Par ailleurs, la Lumière Intense Pulsée permet à ce jour d'atteindre un abattement logarithmique de 10-6 sur *Geobacillus stearothermophilus*.

Ce potentiel de désinfection, l'inscrit de fait, dans les niveaux d'exigence de la norme USP 1229 de stérilisation des dispositifs pharmaceutiques et médicaux (tests in situ réalisés à 100mJ/cm² sur la souche ATCC 7953 par la société Biopulz, 2023.).

Au même titre que les technologies VHP, cette technologie pourrait s'inscrire dans les sous-sections 1229.11 ou est défini le procédé (VHP / vapeur) et la sous-section 1229.14 qui impose la validation, c'est-à-dire démontrer, dans la configuration des industriels (matériaux, charge, géométrie, bioburden, type d'articles, exposition...), que le procédé réduit la population de micro-organismes de façon fiable, préserve l'intégrité des matériaux et est reproductible avec un objectif de SAL 10⁻⁶.

Aujourd'hui, ce nouvel usage n'est pas répertorié par l'USP en raison de la nouveauté de cette technologie, celle-ci nécessitera sans doute d'être documentée pour s'inscrire dans les pratiques de l'USP.

1. Histoire du développement de la lumière intense pulsée

La Lumière Intense Pulsée ou LIP utilise des flashs lumineux très brefs (quelques microsecondes) émis par une lampe au xénon. Pour rappel, le spectre lumineux émis couvre les Ultra-violet A, B et C, la lumière visible et l'infrarouge. L'ensemble du spectre lumineux permet de détruire l'ADN des micro-organismes par photo-destruction.

Dans les années 1980-1990, la lumière intense pulsée a été développée pour des applications médicales et cosmétiques (épilation, dermatologie). Parallèlement, des chercheurs ont exploré son potentiel germicide, notamment contre les bactéries, les levures et les spores.

Dans le début des années 2000, les premières études scientifiques ont démontré l'efficacité de la LIP pour la désinfection des surfaces

et des emballages dans l'industrie agroalimentaire. Conjointement, cette technologie a commencé à être adaptée pour répondre aux normes strictes de stérilisation en industrie pharmaceutique.

Dans le milieu des années 2000-2010, cette technologie se déploie progressivement dans l'industrie pharmaceutique, pour stériliser des composants sensibles dans des environnements de salles blanches (blisters, flacons, films plastiques). Est reconnu à cette nouvelle technologie différents avantages : rapidité du traitement, pas d'utilisation de produits chimiques. Ne produisant pas de chaleur, elle s'avère compatible avec des matériaux thermosensibles.

Depuis les années 2010, cette technologie a été mise à l'épreuve dans des protocoles expérimentaux pour la désinfection de différents types d'emballage dont des emballages en Tyvec. Les entreprises en charge de ces développements ont désormais pour objectif de valider les conformités selon les normes USP 1229 et 661. Cela leur permettrait d'intégrer cette technologie dans des lignes de production automatisées pour garantir une désinfection aseptique en continu.

Les recherches actuelles consistent à optimiser les paramètres (durée, intensité, distance, répétition des flashs). Les usages de la LIP se développent dans la désinfection de l'air et des surfaces dans les zones critiques en industrie pharmaceutique. Elles tentent d'éprouver l'efficacité de la LIP contre des agents pathogènes résistants et contre les spores de bactéries.

2. Spécificités des différentes technologies lumière

2.1 Ultra-violet-C

Les ultra-violet-C sont une technologie simple, éprouvée, active à faible distance (3-4 cm), idéale pour une désinfection de surface ou d'air continue. Néanmoins, ils sont peu efficaces sur des spores ou bactéries résistantes.

Les rayonnements UV-C sont produits par des lampes au mercure ou par des lampes LED. Ils agissent en dégradant l'ADN, l'ARN et les protéines des microbes ce qui inactive ces derniers par blocage de leur réplication. Les applications actuelles de cette technologie bien documentée concernent la désinfection des surfaces, de l'air, de l'eau. Les UV-C présentent un risque pour la santé humaine (peau, yeux) car ce procédé est souvent utilisé à proximité du personnel.

2.2 Laser

La technologie Laser est très précise et

puissante. Il s'agit d'un faisceau lumineux monochromatique, directionnel, qui cible des zones très limitées.

Son mécanisme d'action dépend du type de laser et de la longueur d'onde. Les UV-laser (Excimer 248-308 nm, 222 nm KrCl) ont une action similaire aux UV-C classiques.

Les laser visibles et infra-rouges permettent une désinfection par effet thermique (chauffage, carbonisation, perforation de membranes bactériennes). Les applications principales concernent les traitements ciblés pour les dispositifs médicaux dans le cadre d'une chirurgie stérile (pipettes, instruments chirurgicaux). Elle n'est pas adaptée à la désinfection de grandes surfaces. Cette technologie présente des risques de brûlures du personnel et de dégradations thermiques des équipements.

2.3 Lumière intense pulsée

La Lumière Intense Pulsée (LIP) associe une puissance élevée, un large spectre lumineux et la capacité de traiter de vastes surfaces.

Elle se montre efficace contre une grande variété de micro-organismes, y compris les spores bactériennes (norme EN 17272- BIOPULZ 2021) et convient particulièrement à l'industrie pharmaceutique pour des opérations de désinfection rapides et sans résidus chimiques. Son action repose sur l'émission de flashs de très forte intensité (Irradiance en mW/cm²) couvrant un spectre étendu de 200 à 1100 nm, englobant les UV, le visible et l'infrarouge. Cette combinaison permet une inactivation microbienne par des mécanismes photochimiques (altération de l'ADN, production de radicaux libres), photothermiques (élévation rapide et locale de la température) et photophysiques (effets mécaniques liés à l'onde lumineuse).

La LIP constitue ainsi une méthode non thermique de décontamination rapide, adaptée aux surfaces sensibles à la chaleur.

Son efficacité varie en fonction de plusieurs paramètres : le nombre de flashs, la distance entre la source et la zone traitée, ainsi que la nature du micro-organisme ciblé. La perte d'énergie liée à la distance entre la surface à désinfecter et la source lumineuse sera compensée par l'augmentation du nombre de flashs. La quantité totale d'énergie délivrée par l'ensemble des flashs au cours d'un même cycle de traitement est mesurée par un paramètre physique : la fluence, exprimée en mJ/cm² (voir définition ci-dessous). La fluence est l'une des valeurs clef de cette technologie.

3. Fluence et irradiance

Comme nous l'avons indiqué précédemment, la fluence et l'irradiance sont deux données physiques mesurables essentielles dans la compréhension du procédé de désinfection par la LIP

3.1 La fluence

La fluence (F) correspond à l'énergie lumineuse reçue par unité de surface, exprimée en mJ/cm^2 .

Selon la littérature, l'efficacité de la désinfection est directement corrélée à la fluence : chaque micro-organisme présente une dose seuil, ou fluence critique, au-delà de laquelle son inactivation est assurée. La relation est de type dose-réponse : plus la fluence augmente, plus l'abatement logarithmique est important. (A. Wekhof, 2000)

À titre indicatif, une fluence de $0,5 \text{ à } 1 \text{ J}/\text{cm}^2$ permet d'obtenir une réduction de 2 à 3 log pour E. coli, tandis que des fluences de $5 \text{ à } 10 \text{ J}/\text{cm}^2$ atteignent des réductions de 5 à 6 log.

À faible fluence, l'effet prédominant est photolytique, essentiellement lié à l'action des UV-C sur l'ADN, alors qu'à forte fluence s'ajoutent des effets thermiques et mécaniques, amplifiant considérablement l'efficacité d'inactivation. Les spores bactériennes et les moisissures nécessitent toutefois des fluences nettement plus élevées, souvent supérieures à $80 \text{ mJ}/\text{cm}^2$, contrairement aux virus, plus sensibles.

En pratique, le choix de la fluence nécessaire pour atteindre un niveau de réduction déterminé (par exemple 5 log) doit s'appuyer sur les données bibliographiques et sur des calculs permettant d'en déduire le nombre de flashes requis. Ces calculs intègrent la distance à l'objet à la surface à désinfecter. Le protocole qualifié doit également tenir compte de la nature des matériaux exposés et de leur sensibilité à la lumière pulsée, conformément aux recommandations de l'USP-1072. Une cartographie précise des zones à traiter est indispensable en amont, afin de tenir compte des zones critiques pouvant compromettre l'efficacité du traitement. La sensibilité des matériaux à cette technologie constitue un enjeu essentiel. De la même manière, l'introduction de procédés de désinfection ou de stérilisation par VHP ou par brumisation d'acide peracétique ou de peroxyde d'hydrogène a déjà conduit les industriels à adapter leurs salles de production afin de prévenir les phénomènes d'oxydation provoqués par ces méthodes sur les équipements et les matériaux.

Les essais réalisés par le laboratoire Praxens pour la société BIOPULZ

montrent, par exemple, que le matériau "Mipolan" commence à se colorer après 30 séries de 23 flashes à $1 \text{ J}/\text{cm}^2$, soit une dose cumulée de $690 \text{ J}/\text{cm}^2$.

Un traitement efficace contre les spores bactériennes requiert seulement $100 \text{ mJ}/\text{cm}^2$: l'altération du matériau n'apparaîtrait donc qu'après 69 000 cycles de désinfection, ce qui représente près de 5 750 mois pour une fréquence d'un cycle par mois. D'autres matériaux devront être testés pour documenter cette partie essentielle.

3.2 L'irradiance

L'irradiance (notée E, en Watt/m^2) est la puissance optique reçue par unité de surface perpendiculaire au faisceau lumineux. Elle caractérise la puissance optique instantanée reçue à un moment donné sur une surface.

La fluence lumineuse (notée H, en Joules/m^2) est la quantité totale d'énergie lumineuse reçue par unité de surface au cours d'un intervalle de temps donné. Elle correspond donc à l'intégrale temporelle de l'irradiance.

Cette relation est fondamentale pour évaluer l'effet d'une exposition lumineuse (comme la lumière intense pulsée) sur une surface cible, notamment pour des applications de désinfection ou de traitement photochimique. L'irradiance décrit l'intensité instantanée, tandis que la fluence reflète la dose totale d'énergie reçue, paramètre critique pour l'inactivation des microorganismes. Comme nous le voyons dans ces différentes études, le résultat que l'on obtient en termes de réduction

logarithmique est corrélé à la valeur de la fluence, elle-même corrélée à la valeur de l'irradiance.

3.3 Comment mesurer la fluence ?

Deux approches sont couramment employées pour mesurer la fluence.

La première repose sur des indicateurs colorimétriques, qui évaluent la fluence dans une longueur d'onde spécifique. Comme tout dispositif colorimétrique, ils présentent une part d'interprétation et ne fournissent qu'une estimation approximative. Leur faible coût et leur simplicité d'utilisation en font toutefois des outils utiles lors de l'introduction de la lumière pulsée dans un nouvel environnement.

La seconde approche utilise des capteurs électroniques de fluence. Les modèles actuellement disponibles sur le marché ne peuvent cependant pas mesurer des fluences élevées, car les cellules photoélectriques qu'ils intègrent sont rapidement saturées par les niveaux générés par la lumière intense pulsée. À ce jour, la fluence ne peut donc être mesurée que sur une longueur d'onde donnée, principalement en UV-C.

Une nouvelle génération de capteurs, spécialement conçus pour la lumière intense pulsée et bénéficiant d'un étalonnage adapté, commence néanmoins à émerger. La fluence demeure l'élément central du processus de désinfection : elle peut être assimilée à la quantité de principe actif d'un biocide, son efficacité augmentant proportionnellement à la dose reçue.

↓ Tab 1. Tableau comparatif des principaux procédés de désinfection par la lumière utilisés en industrie

Caractéristique	UV-C (lampe classique)	Laser (UV ou infrarouge)	Lumière Intense Pulsée (IPL / LIP)
Type de source	Lampe basse pression (mercure), LED UV	Diode laser ou laser Excimer	Lampe au xénon
Spectre émis	UV-C (généralement 254nm)	Monochromatique (ex. 193nm, 355 nm, 1064 nm)	Large spectre : UV-C, UV-B, UV-A, visible, IR
Mode d'émission	Continu	Continu ou pulsé très précis	Pulses très brefs (jus à ms), haute intensité
Énergie d'émission	Faible à modérée	Faible à très élevée localement	Très élevée (1-5 J/cm^2 typiquement)
Durée d'exposition	Secondes à minutes	Nanosecondes à millisecondes	Quelques millisecondes par flash
Mécanisme d'action	Endommagement l'ADN	Effet thermique ou photomécanique localisé	Photo-destruction multiples : ADN + choc thermique/lumière
Surface traitée	Uniforme, mais peu pénétrant	Très ciblée (spot de quelques μm à mm)	Large zone (jusqu'à plusieurs cm^2 par flash)
Équipements nécessaires	Lampes UV, ballast, sécurité UV	Système optique complexe, sécurité laser	Générateur de pulse, lampe xénon, écran de protection
Consommation énergétique	Moyenne	Variable, souvent basse (sauf haute puissance)	Élevée lors des pulses
Utilisation en industrie pharmaceutique	Désinfection surfaces / eau	Traitements ciblés (microchirurgie, microgravure)	Désinfection de blisters, surfaces des salles de production, emballages
Effets secondaires	Vieillessement matériaux, production d'ozone	Risque thermique si mal calibré	A évaluer en fonction des matériaux
Maintenance	Changement de lampe régulier	Précise et coûteuse	Modérée, durée de vie correcte des lampes / mesure des fluences délivrées

4. Principaux procédés de désinfection par la lumière utilisés en industrie

(Voir Tab1) Sur les dispositifs utilisant la LIP, la durée de vie des lampes au Xénon utilisées dans la LIP est estimée à 1 million de flashes.

Pour s'assurer de la fiabilité de la lampe, deux capteurs ont été développés : un capteur d'irradiance et un capteur de fluence.

Le capteur d'irradiance placé au niveau de la source lumineuse mesure la puissance d'émission du flash, ce qui permet de s'assurer qu'il n'existe pas d'écart par rapport à l'irradiance définie lors de la qualification de performance (QP).

Le capteur de fluence est mobile, il mesure la quantité d'énergie/cm² reçue par la surface traitée. Ce capteur est soumis à une métrologie annuelle auprès d'un organisme certifié (Laboratoire National d'Essai).

Ces deux capteurs permettent de s'assurer que la lampe est fonctionnelle en lien avec les valeurs définies lors de la qualification de performance (QP). Lorsque les valeurs des capteurs sont incorrectes, le cycle de désinfection est invalidé, ce qui implique la nécessité du remplacement de la lampe au Xénon, indépendamment du nombre de flashes réalisés par celle-ci.

Ainsi la valeur théorique de durée de vie de la lampe est réévaluée à chaque cycle de désinfection afin de garantir la tenue des paramètres définies lors de la QP.

↓ Tab 2. Disinfection with Flash Lamps (A. Wekhof, 2000)

Bacteria	Reduction in logs per 1 pulse	Test conditions	Used system, place, date, reference	UV-C / UV in % of all emitted flux E(f) in J/cm ²
<i>E. coli</i>	2	in a UV reactor, 1 liter	UVERS, Ca, 1989-90, (7)	E(f) = 0.2 J/cm ² 15%-45%
<i>E. coli</i>	12	a surface sample	Alvek UV-Blaster at Maxwell's, Ca, 1986-87, first pulse	E(f) = 10 J/cm ² ca. 40%; 70% (pulse 30µsec.)
<i>Bacillus subtilis</i>	9	same as above	same as above	same as above
<i>Staphylococcus spp.</i>	12	same as above	same as above	same as above
<i>Aspergillus niger</i> spores	12	same as above	same as above	same as above
<i>Aspergillus niger</i> spores	1	a surface sample	PureBright, Ca, 1999 (6)	0.12 J/cm ² (13%; 40%-est.)
<i>Bacillus subtilis</i> spores	1	a surface sample	PureBright, Ca, 1999 (6)	0.28 J/cm ² (13%; 40%-est.)
Water-borne <i>Cryptosporidium parvum</i>	4.5	UV reactor, drinking water	one flash lamp, PureBright, Ca, 1999 (6)	E(f) = 0.25 J/cm ² (Cum. a few Hz) (13%; 40%-est.)
Poliovirus Type 1	6.2	same as above	same as above	same as above
<i>E. coli</i>	3 (estimate)	UV reactor, industrial water	one flash lamp, Russia, 1995 (10, 11)	E(f) = 0.3 J/cm ² (7%; 25%-est.)

↓ Tab3. Désinfection par lumière intense pulsée selon la fluence

Auteurs / Année	Domaine industriel	Micro-organisme(s) ciblé(s)	Fluence (J/cm ²)	Réduction log ₁₀ obtenue	Support / Surface	Remarques clés
Gómez-López et al., 2007	Agroalimentaire (revue)	<i>E. coli</i> , <i>Listeria</i> , spores, levures	5-12	3-7 log (sur milieux lisses)	Agar, fruits, légumes	Réduction forte sur surfaces planes. Surfaces irrégulières = moins efficaces.
Krishnamurthy et al., 2010	Ingédients / suspensions	<i>Staphylococcus aureus</i>	~5	>7 log	Suspension tamponnée	Désinfection complète en 5 s ; effet non thermique.
Levy, Lacour et Carlin (Claranor), 2012	Sirops industriels	<i>B. subtilis</i> , <i>A. acidoterrestris</i> , levures	0.9-1.8	>3-4 log	Sirup fluide en flux continu	Efficacité élevée à faible fluence ; application en ligne.
S. Su et al., 2015 (ASM)	Pharmaceutique / virucide	Norovirus MNV-1 (modèle humain)	3.5-9	>3 log à inactivation totale	Acier inox, surface propre	Moins efficace en présence de salissures organiques.
Fine et Giese, 2001	Pharmaceutique (étude UV)	<i>B. subtilis</i> spores	2-7	4-6 log	Acier inox poli	Résultats transposables à LIP en conditions propres.
Wekhof A., 2000	Milieu industriel général	<i>E. coli</i> , spores, champignons	0.3-1.5	1-5 log	Aluminium, verre, plastiques	Technologie pionnière, résultats sur surfaces sèches.

5. Comprendre l'efficacité désinfectante de la lumière intense pulsée en parcourant la bibliographie scientifique

Comment la lumière intense pulsée permet-elle de réaliser des désinfections rapides, efficaces et sans résidus

Qu'en est-il des résultats observés et quelle corrélation avec l'intensité des flashes émis ? L'une des études les plus complète parue en juin 2000 dans "PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology" montre une corrélation entre l'efficacité désinfectante exprimée en réduction logarithmique et la Fluence (J/cm²).

Nous vous proposons également une revue des différentes études réalisées sur différents supports.

Comme on peut le constater ci-dessous avec les Biocides, tous les micro-organismes ne présentent pas une sensibilité équivalente à la LIP. (Voir Tab2 & Tab3)

6. Quels types de bio-indicateurs pour mesurer la performance de la lip ?

Les bio-indicateurs ont pour rôle de reproduire une contamination et son processus de désinfection dans un environnement donné.

Dans le cas de la lumière pulsée, comme pour les autres technologies utilisant la lumière, des bio-indicateurs spécifiquement développés pour cette méthode restent rares sur le marché voir, inexistants.

Pour garantir une représentativité adéquate de l'opération réalisée, trois conditions doivent être réunies.

Il est d'abord nécessaire d'utiliser un micro-organisme reconnu en industrie pharmaceutique : *Geobacillus stearothermophilus* (ATCC 7953) constitue la souche de référence, recommandée par les pharmacopées

(USP, Ph. Eur., JP) et par les guides ICH, notamment pour la validation des cycles de stérilisation conformément aux recommandations ICH Q8, Q9, Q10 ainsi qu'aux lignes directrices de l'EMA et de la FDA.

Il importe ensuite de sélectionner un bio-indicateur (support et protocole de répartition des souches sur le support) spécifiquement conçu pour la lumière intense pulsée et non un dispositif destiné à d'autres technologies, comme le peroxyde d'hydrogène ou la VHP.

Enfin, les germes doivent être maintenus en monocouche dans de l'eau stérile avant dispersion sur le support afin d'éviter la formation d'agglomérats susceptibles de biaiser l'évaluation. (voir Tab4)

7. Les applications émergentes de la lumière intense pulsée en industrie

La lumière intense pulsée (LIP) présente un fort potentiel de développement dans l'industrie pharmaceutique, car elle permet une désinfection ou une désinfection SAL-6 rapide, sans chaleur et sans recours à des produits chimiques.

Elle offre des applications variées, notamment pour la désinfection des emballages pharmaceutiques tels que les flacons en verre ou en plastique, les ampoules, les seringues préremplies, ainsi que les blisters, les films plastiques, les opercules et les bouchons. La LIP permet ainsi de traiter efficacement la surface des contenants avant le remplissage aseptique, tout en évitant l'usage d'agents comme l'oxyde d'éthylène ou le peroxyde d'hydrogène.

Cette technologie est également adaptée à la désinfection d'instruments ou de dispositifs médicaux sensibles, tels que les pipettes, micro-aiguilles, cathéters ou sondes endoscopiques, en particulier lorsque les matériaux ne tolèrent ni chaleur ni humidité. Elle constitue de ce fait une alternative intéressante aux procédés conventionnels comme l'autoclavage, l'oxyde d'éthylène ou le plasma de peroxyde d'hydrogène.

En production pharmaceutique, la LIP peut être également utilisée pour la décontamination de surfaces critiques, convoyeurs, zones de contact, goulots de flacons, ainsi que pour le traitement rapide de l'air ou de grandes surfaces en salle blanche.

Dans les activités de recherche et développement, la LIP permet d'inactiver virus et bactéries pour obtenir des échantillons non infectieux, par exemple

↓ Tab4. Comparatif : bio-indicateurs LIP vs bio-indicateurs UV C continu vs bio-indicateurs Chaleur humide (autoclave)

Critère	Bio indicateur LIP	Bio indicateur UV C continu	Bio indicateur Chaleur humide (autoclave)
Micro organisme	<i>G. stearothermophilus</i> ou <i>B. pumilus</i> spores	idem ou spores UV résistantes	<i>G. stearothermophilus</i> , spores thermorésistantes
Charge initiale	~10 ⁶ spores/coupon	~10 ⁶ spores	~10 ⁶ spores
Support	Monocouche dans eau stérile sur coupon	Coupons ou surfaces exposées	Ampoules, bandelettes, sachets
Fluence / exposition	Pulses très courts (< µs), fluence ≥ 1,4 J/cm ² /flash	Extraction continue UV C ~254 nm	Température 121 °C, 15 psi, durée typ. ≥ 15 min
Nombre de répétitions	5 à 18 flashes selon intensité	Exposition de plusieurs minutes selon distance	Cycle unique auto, réduction ≥ 6 logs certifiée
Réduction attendue	jusqu'à ≥ 6 log ₁₀	typiquement 2-6 log ₁₀ selon dose UV	≥ 6 log ₁₀ (ex. validation ISO)

dans le cadre de travaux sur des candidats vaccins, ou encore de désactiver des contaminants biologiques dans les matières premières pharmaceutiques.

Par rapport aux procédés traditionnels, la lumière intense pulsée se distingue par sa rapidité quelques secondes suffisent, l'absence de solvants ou de chimie résiduelle, sa compatibilité avec des matériaux thermosensibles et son action à large spectre couvrant bactéries, spores, virus, levures et moisissures.

Certaines précautions demeurent toutefois nécessaires, notamment en raison du risque de dégradation photochimique de principes actifs sensibles, qui exige une étude de compatibilité préalable.

Dans le cadre de la désinfection des environnements de production, la lumière intense pulsée offre des avantages significatifs au regard des exigences réglementaires actuelles, notamment celles de l'annexe 1 des lignes directrices des ICH, qui imposent l'absence totale de résidus après les opérations de bionettoyage et de désinfection.

Parallèlement, la nécessité de protéger les opérateurs contre les effets nocifs de certains agents chimiques et de limiter l'impact environnemental des procédés incite les industriels à adopter des technologies efficaces, sans résidu et sans risque pour la santé humaine.

Dans ce contexte, la lumière intense pulsée constitue une solution particulièrement adaptée, ce qui explique son déploiement croissant pour la désinfection des RABS, des isolateurs, des SAS matériels, des SAS personnel et des salles de production.

Conclusion

La lumière intense pulsée, procédé athermique, s'impose comme une technologie de désinfection innovante, efficace, sans résidu chimique, écologique. Initialement développée pour la médecine et la cosmétique, son potentiel germicide a progressivement été évalué puis validé dans les domaines agroalimentaires et pharmaceutiques.

Contrairement aux autres technologies lumière comme les UV-C ou le laser, la lumière intense pulsée combine un large spectre de lumière avec une forte puissance lui permettant une efficacité à longue distances (plusieurs mètres) et offre une inactivation rapide de nombreux micro-organismes, y compris les spores de bactéries. Son efficacité repose sur des mécanismes photo chimiques, photo thermiques et photo physiques, fortement corrélés à la fluence lumineuse, paramètre central dans l'efficacité du traitement. De nouveaux capteurs spécifiquement adaptés sont en développement car la mesure de cette fluence reste complexe.

La validation de la lumière intense pulsée passe également par l'usage de bio indicateurs spécifiques. *Geobacillus stearothermophilus*, souche standard de l'industrie pharmaceutique est utilisée comme référence mais réclame une préparation adaptée.

Face aux exigences réglementaires comme l'absence de résidus chimiques, la lumière intense pulsée répond aux besoins croissants de désinfection propre, rapide et compatible avec les matériaux sensibles. Aujourd'hui, ses applications s'élargissent à de nouveaux équipements (RABS, isolateurs, SAS, etc.) dans une logique de maîtrise du risque microbiologique.

Cette nouvelle technologie s'annonce comme un futur pilier des procédés aseptiques écoresponsables.

References

1. Dunn, J. E., Ott, T., & Clark, R. W. (1995): Method and apparatus for disinfecting surfaces using pulsed incoherent light. US Patent No. 5,489,442.
2. Fine, F., & Gervais, P. (2004): Efficiency of pulsed light for microbial decontamination of surfaces. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 63(5), 534-541.
3. Kowalski, W. J. (2009): Ultraviolet Germicidal Irradiation Handbook: UVGI for Air and Surface Disinfection. Springer.
4. Krishnamurthy K., Demirci A. & Irudayaraj J. (2007): Inactivation of *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica* serovar Enteritidis, and *Escherichia coli* in milk using pulsed UV-light system. *Journal of Food Science*, 72(7), M233-M239.
5. Lester, R. A., & King, A. D. (1995): Irradiance and fluence in pulsed light sterilization. *Journal of Food Protection*, 58(5), 499-504.
6. Oms-Oliu G., Rojas-Graü M. A. & Martín-Belloso O. (2010): Using light-based technologies to improve safety of fresh-cut fruits and vegetables. *Trends in Food Science & Technology*, 21(10), 179-187.
7. Rowan N. J. & Anderson J. G. (1998): Pulsed light and UV disinfection of food and water. *Food Science and Technology Today*, 12(1), 8-15.
8. Wekhof A (May 2000) Disinfection with Flash Lamps. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 54 (3) 264-276 WEK-TEC, Heilbronn, Germany

Glossaire

- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
- FDA : Food and Drug Administration (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
- GMP : Good Manufacturing Practices / Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
- ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. Elabore des lignes directrices reconnues mondialement.
- IEC 60050-845 : International Electrotechnical Vocabulary – Lighting. (Norme internationale sur les grandeurs photométriques et radiométriques).
- IR : Infrarouge. Rayonnement électromagnétique situé au-delà du rouge dans le spectre lumineux. Utilisé en détection de chaleur, imagerie thermique, etc.
- mJ/cm² : milli-Joules par centimètre carré. Unité de mesure de l'énergie (ex. : dose lumineuse ou énergétique appliquée par une lampe ou un laser sur une surface donnée).
- LED : Light Emitting Diode / Diode Electroluminescence
- RABS : Restricted Access Barrier System. Système de barrière d'accès restreint, utilisé en production pharmaceutique
- UV : Ultraviolet. Type de rayonnement électromagnétique invisible à l'œil nu, émis notamment par le soleil.
- UVA (320-400 nm) : Pénètre profondément dans la peau.
- UVB (280-320 nm) : Cause les coups de soleil, plus énergétique que les UVA.
- UVC (100-280 nm) : Très énergétique, germicide

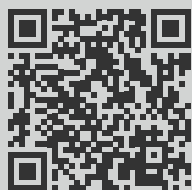
Détergence & désinfection écoresponsables



Désinfectez les
environnements
sensibles et
prévenez les
contaminations
microbiologiques



FABRIQUÉ
EN FRANCE



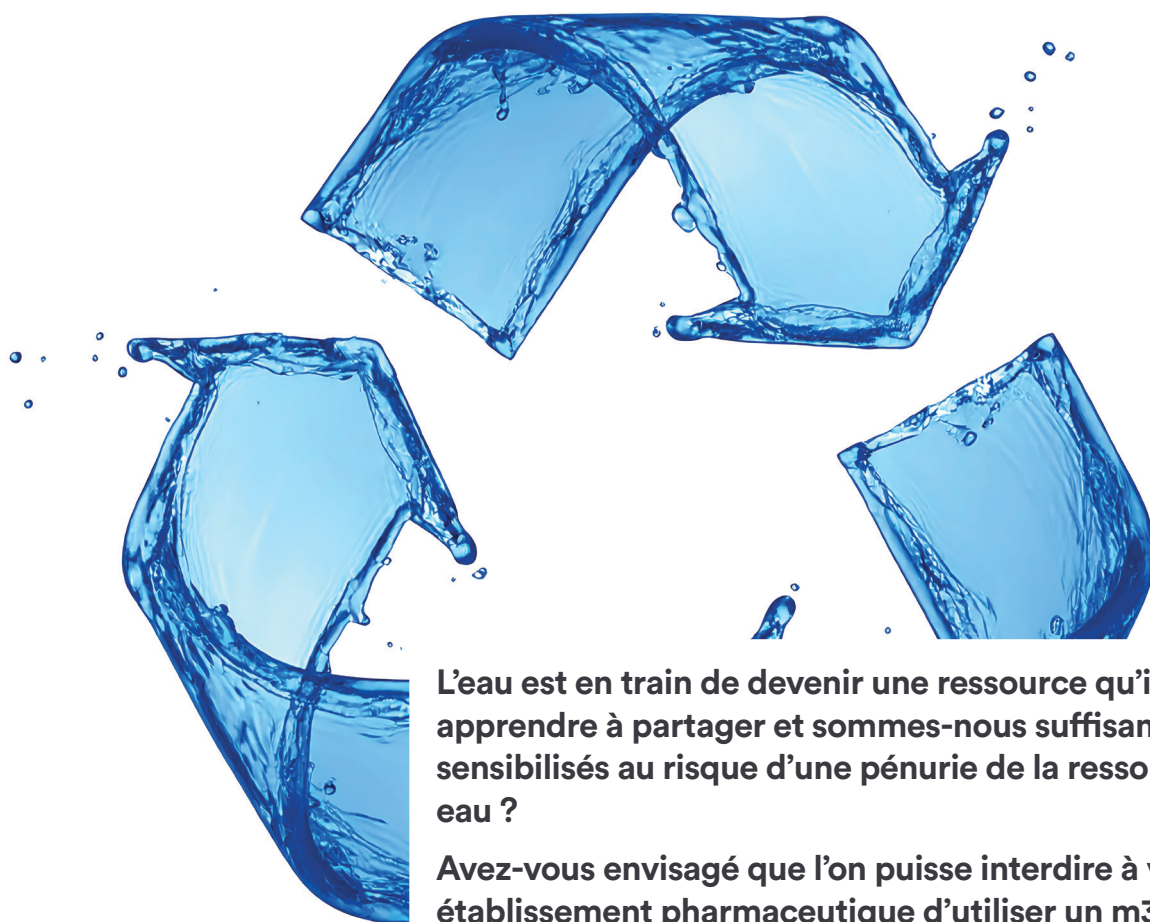
Scannez-moi pour
en savoir plus !



Efficacite hydrique.

Arrêté sècheresse : impacts & opportunités pour l'industrie pharma.

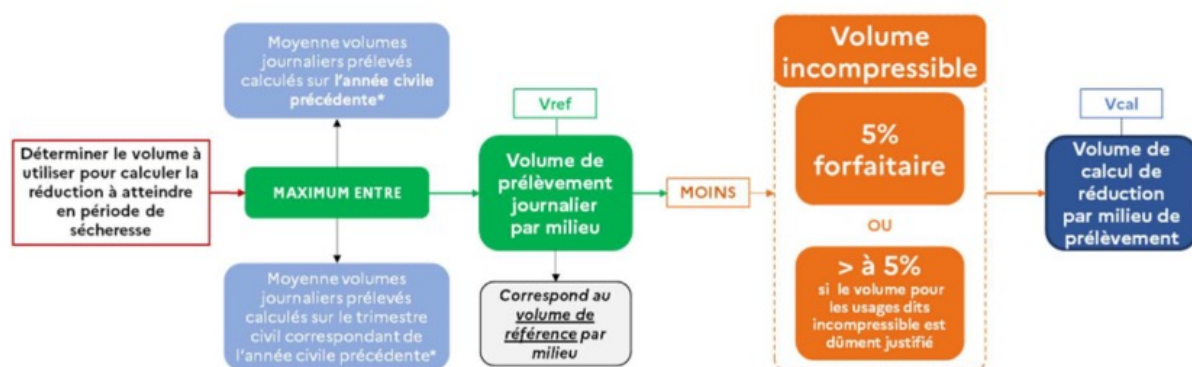
Guillaume GENTY → STERIGENE, groupe SYNEXIN & **Abdel KHADIR** → eKope
Membres du GIC A3P SUSTAINABILITY, sous-groupe Eau



L'eau est en train de devenir une ressource qu'il va falloir apprendre à partager et sommes-nous suffisamment sensibilisés au risque d'une pénurie de la ressource en eau ?

Avez-vous envisagé que l'on puisse interdire à votre établissement pharmaceutique d'utiliser un m³ d'eau en plus au risque de réduire votre production de médicament, voir même d'arrêter votre site ?

C'est pourtant ce qui est arrivé en 2024 à plusieurs sites en France.



* Volumes calculés en prenant en compte les volumes utilisés en période normale d'activité :
 - hors période d'aléas technique ou d'incident impactant l'activité
 - hors période de restriction liée à la sécheresse pendant lesquels des mesures effectives de réductions du prélèvement d'eau ont été mises en œuvre.

Extrait de la Note d'application du 13 Aout 2024 de La Direction générale de la prévention des risques (AM Sécheresse ICPE)

À la suite des épisodes récurrents de sécheresses qui se sont intensifiés ces dernières années (79 départements ont atteint un niveau de gravité de crise sécheresse en 2022), la France met en place, en mars 2023, un plan d'action EAU de 53 mesures prioritaires pour une gestion résiliente et concertée de l'eau.

Ce plan EAU de mars 2023 doit permettre de structurer et organiser la sobriété des usages de l'eau pour tous les acteurs du territoire (agricole, industriel et domestique) avec un objectif de réduction de prélèvement de 10% d'ici 2030.

La mesure N°15 est sans doute une des plus importantes et ambitieuses car elle ouvre la possibilité de réutiliser des eaux non potables : "les freins réglementaires à la valorisation des eaux non conventionnelles (eaux qui ne sont pas potables) seront levés à la fois dans l'industrie agro-alimentaire et dans d'autres secteurs industriels dans le respect de la protection de la santé des populations et des écosystèmes".

S'ensuit la parution le 30 juin 2023 d'un arrêté dit "sécheresse" relatif aux mesures de restriction en période de sécheresse applicables aux ICPE (Installations Classées pour la Protection de l'Environnement), telles que les sites pharmaceutiques – ICPE rubrique 3450.

1. Arrêté sécheresse

L'arrêté sécheresse (arrêté ministériel du 30 juin 2023 modifié par l'Arrêté du

03/07/2024) définit des mesures de restriction sur les prélèvements et la consommation en eau de sites industriels dont le prélèvement d'eau est > à 10.000 m³/an.

Ces restrictions de prélèvement sont fonction du niveau de gravité sécheresse atteint, ainsi que des modalités d'exemptions de certaines installations.

1.1 Niveaux de gravité sécheresse

Les volumes prélevés doivent être réduits en fonction des niveaux de gravité sécheresse des ressources en eau :

Cette réduction de prélèvement d'eau doit être effectuée dans un délai de 3 jours à partir de la date de déclenchement du niveau de gravité sécheresse (article 2-III de l'arrêté).

1.2 Notion du Volume de référence Vref

Le volume de référence Vref auquel on doit appliquer la réduction de prélèvement, correspond **au prélèvement d'eau moyen journalier** d'un établissement (ou à sa consommation journalière). Son mode de calcul est décrit dans cet arrêté à l'article 2-II.

1.3 Modalités d'exemptions

Ne sont pas soumis à cet arrêt :

- 1) les installations nécessaires à la "production de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et leurs principes actifs ou de médicaments contribuant à une politique de santé publique définie par le ministre chargé de la santé".

2) Les exploitants des établissements ayant réduit leur prélèvement d'eau d'au moins 20 % depuis le 1er janvier 2018.

3) Les exploitants des établissements utilisant au moins 20 % d'eaux réutilisées par rapport à leur prélèvement d'eau, sous réserve du respect des exigences sanitaires et environnementales en vigueur.

Le déclenchement d'un des niveaux d'alerte sécheresse, en réduisant la quantité d'eau disponible pour un site industriel, peut avoir un impact majeur sur la production de médicaments.

Il est primordial pour un site d'anticiper la survenue éventuelle de ces situations en mettant en place un plan sécheresse d'adaptation et de réorganisation de ses consommations, adapter ses plannings et voire réduire temporairement son activité.

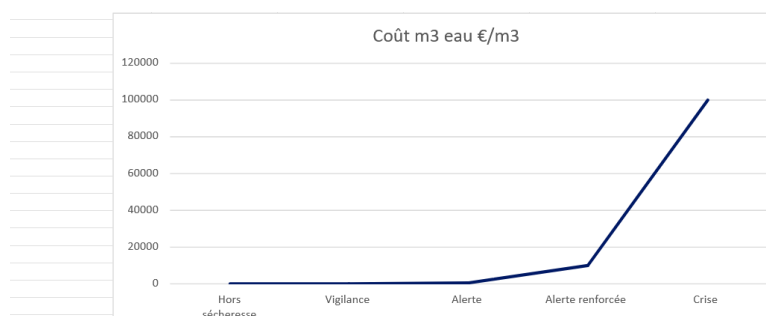
Cette contrainte amène à s'interroger sur le coût réel de l'eau pour l'industriel : au-delà du prix affiché, la valeur de l'eau augmente fortement dès lors qu'un déficit hydrique menace la capacité de terminer une production. Cette dynamique, que l'on peut représenter de manière simplifiée dans un modèle didactique, conduit à la notion de *mètre cube d'eau manquant*, un concept essentiel pour comprendre les enjeux économiques et opérationnels associés aux restrictions sécheresse.

1.4 Notion de "coût du m³ d'eau manquant" : un indicateur critique à la valeur économique disproportionnée.

Dans le contexte des restrictions sécheresse, le mètre cube d'eau manquant désigne le volume d'eau indispensable à la poursuite de l'activité industrielle. Ce n'est pas un mètre cube "optionnel" ou "confort", mais celui dont l'absence remet directement en cause

Niveau de gravité	Prescription de l'arrêté ministériel
Vigilance	Sensibilisation accrue du personnel aux règles de bon usage et d'économie d'eau selon une procédure écrite affichée sur site
Alerte	Réduction de 5 % du volume de référence
Alerte renforcée	Réduction de 10 % du volume de référence
Crise	Réduction de 25 % du volume de référence

Gravité	Hors sécheresse	Vigilance	Alerte	Alerte Renforcée	Crise
Coût m ³ eau €/m ³	10	100	1 000	10 000	100 000



↑ Figure 1 : Représentation schématique de l'impact du niveau de gravité sur le coût de la ressource en eau

la continuité de production d'un site pharmaceutique.

La valeur économique de ce mètre cube devient alors très élevée (voir Figure 1). Une restriction sécheresse, parfois déclenchée rapidement et sans prévisibilité, peut priver le site de quelques mètres cubes essentiels et entraîner un arrêt partiel ou total de l'activité, avec des conséquences financières majeures : pertes de production, retards critiques, impacts sur l'approvisionnement en médicaments. C'est cette disproportion entre le prix réel de l'eau et l'impact industriel de ne pas y avoir accès qui définit le coût (astronomique) du mètre cube d'eau manquant.

Cette réalité impose aux industriels une anticipation forte : disposer d'un mesurage fiable, comprendre précisément tous les usages de l'eau et réduire durablement les consommations non essentielles pour rester au-dessus de ces seuils critiques.

Face à une contrainte réglementaire susceptible d'être déclenchée à tout moment, l'efficacité hydrique ou voir même la sobriété hydrique ne sont pas qu'une option environnementale mais deviennent une condition sine qua non pour préserver la continuité d'activité et limiter l'exposition au coût extrêmement élevé du mètre cube d'eau manquant.

2. Cartographie des usages de l'eau

Pour engager efficacement une démarche de sobriété hydrique, il est indispensable de connaître précisément l'ensemble des flux d'eau transitant sur le site, à la fois en volume et en qualité. Cette première étape fondamentale consiste à établir une cartographie

exhaustive de tous les usages de l'eau au sein du site.

Les eaux utilisées dans l'industrie pharmaceutique (qu'il s'agisse d'eau potable, d'eaux de process techniques ou d'eaux à usage pharmaceutique) répondent à des fonctions très différentes, depuis le soutien aux utilités jusqu'à la fabrication du médicament ou aux opérations de nettoyage en place. Cette diversité implique que chaque flux doit être caractérisé : comprendre quels volumes sont consommés, où ils sont utilisés, quels traitements ils nécessitent et quelles qualités ils présentent.

On peut distinguer les catégories suivantes :

- Usages domestiques et sanitaires

(eau froide et eau chaude sanitaire) Alimentent les sanitaires, les douches, les vestiaires, les cuisines, ainsi que les réseaux d'eau potable dédiés aux besoins du personnel.

- Usages liés à la sécurité incendie

L'eau potable est également utilisée pour l'alimentation des réserves incendie et des réseaux sprinklage.

Ces volumes ne sont généralement consommés qu'en cas d'incident ou d'essai périodique.

- Usages extérieurs

Certaines installations utilisent l'eau potable pour l'arrosage de plantations ou d'espaces verts lorsque aucune alternative (eau de rivière, eau de pluie) n'est disponible.

La majeure partie de la consommation provient cependant des eaux de process, réparties en deux catégories :

- Eaux de process techniques

Essentielles à l'infrastructure technique du site ces eaux sont utilisées comme vecteur thermique ou frigorifique. Elles permettent le fonctionnement des utilités industrielles (tours aéro-réfrigérantes, production d'eau glacée, alimentation des chaudières vapeur, climatisation, circuits de refroidissement, eau adoucie de prélavage d'équipements)

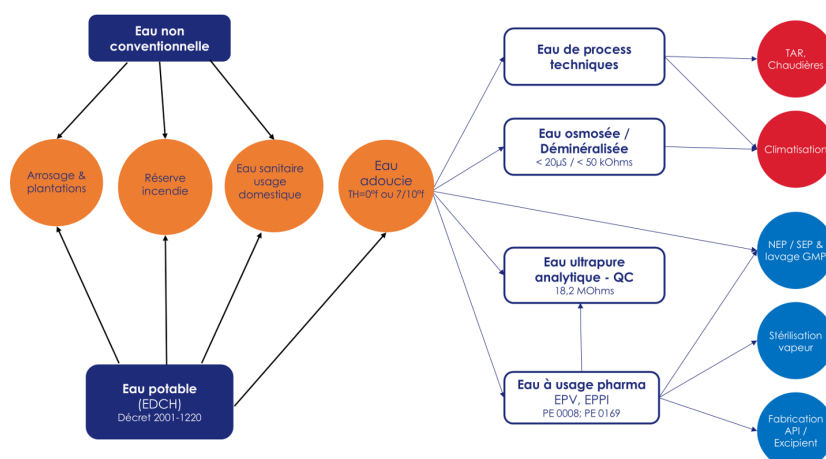
- Eaux à usage pharmaceutique

Il s'agit d'eaux réglementées produites à partir de l'eau potable. Ce sont l'eau purifiée (PE.0008) et l'eau pour préparations injectables (PE.0169) servant à la fabrication de principes actifs ou comme excipient dans les formulations, aux cycles de nettoyage et de stérilisation en place (CIP/SIP). Voir Figure 2.

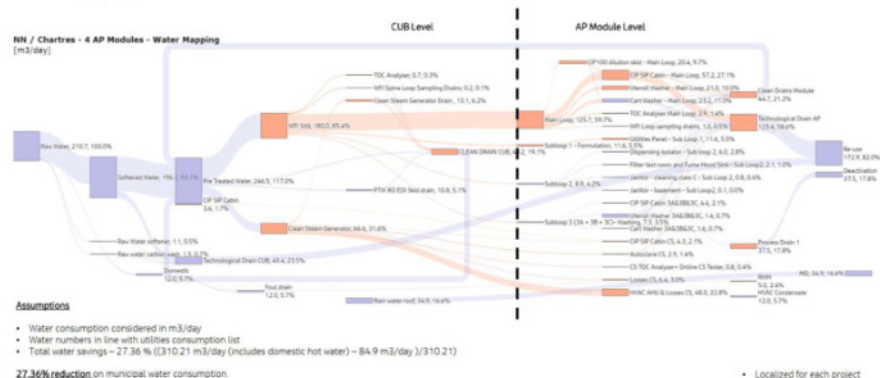
Pour visualiser les flux d'eau consommés, l'utilisation de l'outil "diagramme de Sankey" (voir Figure 3) permet de faire ressortir les flux principaux d'un système complexe, et ainsi prioriser les actions d'optimisation de ces flux.

La connaissance fine de ces différentes catégories d'eau, de leur origine à leur usage final, permet d'identifier les flux qui peuvent être réduits à la source, optimisés, traités pour être recyclés dans le même usage ou encore réaffectés à un usage moins exigeant.

↓ Figure 2 : Les usages généraux de l'eau d'un site pharmaceutique



Water Mapping



↑ Figure 3 : exemple d'un "Sankey" d'un site de production d'injectables

La connaissance fine de ces différentes catégories d'eau, de leur origine à leur usage final, permet d'identifier les flux qui peuvent être réduits à la source, optimisés, traités pour être recyclés dans le même usage ou encore réaffectés à un usage moins exigeant.

C'est en combinant cette compréhension détaillée des usages avec une approche de maîtrise des volumes et des qualités que les sites peuvent construire une stratégie de sobriété hydrique ambitieuse tout en garantissant la continuité de production pharmaceutique.

3. Sobriété hydrique

Après avoir caractérisé l'ensemble des flux d'eau du site et identifié les usages majeurs, se pose la question des leviers d'action permettant de réduire la consommation tout en préservant la continuité de production. La connaissance fine des volumes et des qualités d'eau ouvre en effet la voie à une démarche structurée, allant de la réduction des pertes jusqu'à la transformation du procédé.

Plusieurs niveaux d'action peuvent ainsi être envisagés, du plus immédiat au plus engageant.

- Améliorer l'efficacité hydrique : éliminer les fuites et les pertes évitables.

Cette étape à mener en priorité, consiste à éliminer toutes les consommations qui ne devraient pas exister : fuites, purges excessives, dérives de fonctionnement non optimisées.

Sur un site pharmaceutique, ces pertes peuvent représenter des dizaines de % de la consommation totale, lorsque les réseaux sont anciens ou peu instrumentés. La mise en place de campagnes de recherche de fuites, le contrôle des purgeurs, la maintenance préventive des réseaux et l'installation de points de mesure permettent de réduire immédiatement la consommation, sans impact sur la production. Cette approche "efficacité

hydrique" est souvent la plus simple à déployer et la plus rentable, car elle supprime des volumes consommés sans valeur ajoutée.

- Optimiser les consommations : agir sur les procédés existants

Une fois les pertes réduites, l'enjeu est d'optimiser les usages légitimes. Il s'agit d'ajuster les paramètres de fonctionnement, de réduire les volumes utilisés par cycle, de limiter les surdimensionnements historiques ou de mieux piloter les utilités. Dans l'industrie pharmaceutique, cela concerne notamment les cycles de nettoyage (CIP/SIP), les équipements générateurs d'eaux pharmaceutiques, les tours aéro-réfrigérantes, les groupes froids ou encore les systèmes vapeur. La révision des fréquences de lavage, l'ajustement des temps de rinçage, l'amélioration des rendements d'osmose inverse ou la réduction des purges de tours peuvent générer des économies significatives. Cette phase d'optimisation nécessite une bonne compréhension du process et un dialogue étroit entre les équipes de production, de qualité et de Maintenance/technique.

- Recyclage interne : réutiliser l'eau dans le même usage ou un usage adjacent

Lorsque les consommations ont été optimisées, l'étape suivante consiste à valoriser les eaux déjà utilisées dans le process. De nombreux flux peuvent être récupérés, filtrés ou traités pour être réinjectés dans un usage similaire : eau de rinçage réutilisée dans un cycle de lavage, condensats de vapeur réutilisés en alimentation chaudière, ou encore recyclage partiel des eaux de tours ou d'eau glacée. Ces actions permettent de réduire la demande en eau potable et d'améliorer l'efficacité globale du site. Le recyclage interne est souvent plus simple à déployer que la réutilisation externe car il reste dans le périmètre du site et dans des usages maîtrisés.

- Réutilisation après traitement (REUT)

La REUT (REUSE en anglais) est la réutilisation des eaux de rejet traitées issues d'effluents industriels ou urbains pour des usages compatibles non critiques : alimentation de tours aéro-réfrigérantes, arrosage, nettoyage extérieur selon la qualité d'eau obtenue.

Lorsque les gisements d'économie d'eau internes sont insuffisants ou totalement explorés, le recours à la REUT devient un objectif pertinent pour ne plus subir l'arrêt sécheresse : En effet, les sites pharmaceutiques qui utilisent au moins 20 % d'eaux réutilisées par rapport à leur prélèvement d'eau (Volume de référence VRef) entrent dans les conditions d'exemption de l'arrêt sécheresse.

Le recyclage de ces eaux non conventionnelles est encadré par la législation. Depuis le plan Eau de 2023, de très nombreux arrêtés ont été publiés pour préciser les conditions d'utilisations de ces eaux. (Voir Bibliographie).

- Repenser le procédé : une étape ultime mais structurante.

Lorsque l'ensemble des leviers précédents a été exploité et que le site reste exposé au risque de mètre cube d'eau manquant, il devient nécessaire de réfléchir à des transformations plus profondes du procédé. Cela peut inclure la modification de certaines étapes de production, l'adoption de technologies moins consommatrices d'eau, la refonte des cycles de nettoyage, la centralisation de certains équipements ou encore l'intégration d'unités de traitement innovantes. Cette étape, plus engageante en ressources humaines et financières, vise à redimensionner structurellement la consommation d'eau du site. Elle représente souvent le point de bascule entre adaptation conjoncturelle et véritable résilience hydrique.

4. Opportunités & retour d'expériences industrielles

La mise en œuvre d'une stratégie de sobriété hydrique repose sur des actions concrètes, testées et documentées.

Les retours d'expérience disponibles montrent que des démarches structurées peuvent réduire significativement la consommation d'eau, parfois de manière progressive, parfois à travers des transformations plus ambitieuses. Ces résultats démontrent que, même dans un cadre réglementaire exigeant, des marges de manœuvre existent.

Pour illustrer cette démarche, les deux

cas suivants illustrent concrètement les actions menées sur une décennie pour réduire le bilan hydrique (Exemples 1 et 2)

Ces exemples montrent le potentiel d'économie qu'un site industriel peut effectuer en menant une démarche structurée. Les actions telles que la suppression des fuites grâce à une meilleure instrumentation, l'optimisation de cycles de lavage (CIP/SIP) en ajustant les étapes de rinçage, l'amélioration des rendements d'osmose inverse ou réduction des purges de tours aéroréfrigérantes ont en commun d'agir directement sur les volumes consommés tout en préservant l'intégrité du procédé.

La structuration de ces démarches peut s'appuyer sur des référentiels reconnus, notamment la norme ISO 46001 -Water Efficiency Management Systems. Ce cadre méthodologique propose une approche progressive pour analyser les flux, définir des objectifs, déployer

des actions et suivre les performances hydriques. Bien qu'elle ne soit pas spécifique à l'industrie pharmaceutique, cette norme offre une base solide pour organiser une stratégie hydrique cohérente, reproductible et alignée avec les pratiques d'amélioration continue.

Conclusion

Bien que les démarches présentées, réduction des pertes, optimisation des consommations, recyclage ou réutilisation, puissent aujourd'hui être perçues comme des actions d'anticipation, elles ne constituent probablement que les premiers jalons d'une transformation beaucoup plus profonde.

Les projections climatiques confirment que les épisodes de sécheresse seront plus fréquents, plus longs et plus sévères dans les décennies à venir.

Dans ce contexte, il est essentiel d'engager dès maintenant une démarche structurée de sobriété hydrique.

Non seulement pour répondre aux contraintes législatives actuelles liées aux restrictions prévues par l'arrêté sécheresse, mais aussi pour se préparer à un futur où la ressource en eau pourrait devenir l'un des principaux facteurs limitants la production pharmaceutique. Il n'est pas irréaliste d'envisager qu'à horizon dix ans, certains sites soient confrontés à des restrictions telles qu'elles pourraient interrompre durablement des capacités de fabrication. La maîtrise de l'eau est stratégique pour la pérennité en France de l'activité de l'industrie pharmaceutique.

Anticiper, agir et structurer sa démarche dès aujourd'hui n'est donc plus une option : c'est une condition nécessaire pour garantir la résilience à long terme des sites pharmaceutiques face à un environnement hydrique en profond changement.

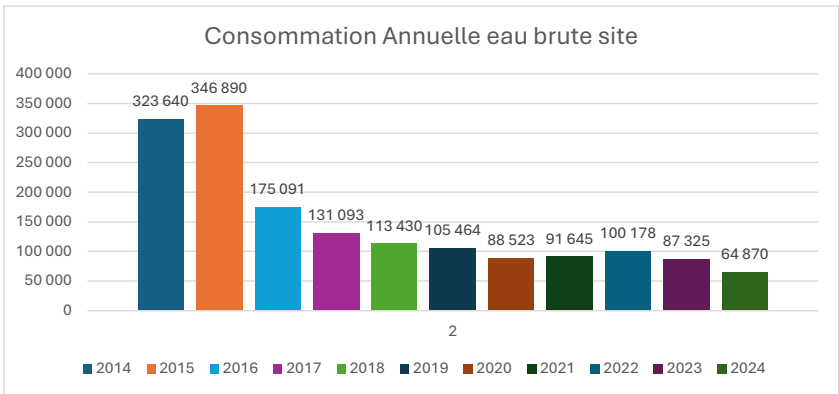
Cet article s'inscrit dans le travail mené par le GIC A3P "Performance Energétique", et plus spécifique au sein du sous-groupe EAU. L'objectif du GIC est d'établir un guide pratique de recommandations sur la réduction de l'empreinte environnementale des sites de production de médicament.

Ce premier article du sous-groupe EAU sur l'impact et les opportunités de l'arrêté sécheresse sera suivi par une présentation des préconisations du groupe de travail pour une meilleure performance hydrique.

Exemple 1. Réduction de la consommation annuelle en eau brute sur 10 ans sur un site Français. Dans le cas présenté, les axes principaux suivis pour obtenir cette réduction sont :

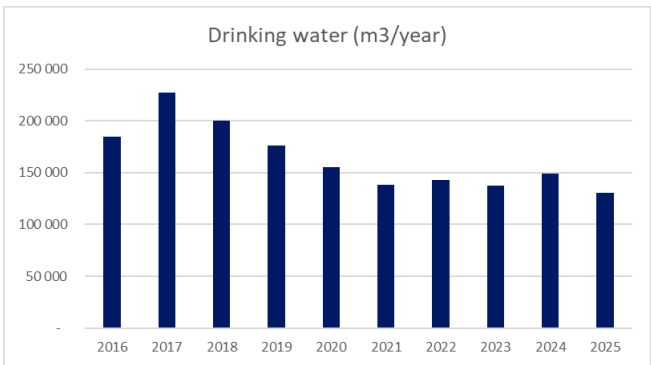
- Réparation de fuites
- Pompe à vide à anneaux liquides + échangeur eau glacée pour réutiliser l'eau pour économie (équipement à eau perdue vers circuit fermé)
- Tour refroidissement ouverte vers tour adiabatique (TAR)

N.B. : arrêt d'un bâtiment en 2015 expliquant le différentiel 2015/2016



Exemple 2. Réduction de la consommation annuelle en eau brute sur 10 ans sur un site Français. Dans le cas présenté, les axes principaux suivis pour obtenir cette réduction sont :

- Réparation de fuites
- Remplacement de la pompe à vide à eau perdue
- Réduction d'eau cycle lave pipette
- Suppression des climats à eau perdue
- Réduction de 50% du rejet des sècheurs
- Optimisation de l'unité de production d'eau (EPU,EPPI)
- Communication interne sur les bons réflexes " sobriété eau "



Bibliographie

- Arrêté du 8 septembre 2025 relatif aux conditions de production et d'utilisation des eaux usées traitées pour la propreté urbaine et modifiant l'arrêté du 14 décembre 2023 relatif aux conditions de production et d'utilisation des eaux usées traitées pour l'arrosage d'espaces verts et l'arrêté du 18 décembre 2023 relatif aux conditions de production et d'utilisation des eaux usées traitées pour l'irrigation de cultures.
- Arrêté du 14 mars 2025 relatif à l'utilisation d'eaux impropres à la consommation humaine pour des usages domestiques au sein des installations classées pour la protection de l'environnement.
- Décret n° 2025-239 du 14 mars 2025 relatif à l'utilisation d'eaux impropres à la consommation humaine pour des usages domestiques au sein des installations classées pour la protection de l'environnement et des installations nucléaires de base et modifiant les dispositions relatives à l'utilisation des eaux usées traitées et des eaux de pluie pour des usages non domestiques
- Décret n° 2024-796 du 12 juillet 2024 relatif à des utilisations d'eaux impropres à la consommation humaine
- Arrêté du 8 juillet 2024 relatif aux eaux réutilisées en vue de la préparation, de la transformation et de la conservation dans les entreprises du secteur alimentaire de toutes denrées et marchandises destinées à l'alimentation humaine
- Arrêté du 3 juillet 2024 modifiant l'arrêté du 30 juin 2023 relatif aux mesures de restriction, en période de sécheresse, portant sur le prélèvement d'eau et la consommation d'eau des installations classées pour la protection de l'environnement
- Arrêté du 14 décembre 2023 relatif aux conditions de production et d'utilisation des eaux usées traitées pour l'arrosage d'espaces verts
- Décret n° 2023-835 du 29 août 2023 relatif aux usages et aux conditions d'utilisation des eaux de pluie et des eaux usées traitées
- Arrêté du 30 juin 2023 relatif aux mesures de restriction, en période de sécheresse, portant sur le prélèvement d'eau et la consommation d'eau des installations classées pour la protection de l'environnement.




THERAXEL

**CONTROL BIOLOGICAL, CHEMICAL, AND MICROBIOLOGICAL RISKS
AS CLOSE AS POSSIBLE TO THE FIELD!**

OUR AREAS OF ACTIVITY

-  **Biotechnological industries**
-  **Cosmetics industries**
-  **Healthcare facilities**
-  **Medical Device industries**
-  **Pharmaceutical industries
(sterile & non-sterile)**

OUR AREAS OF EXPERTISE

- **Audit / Inspection Readiness**   
Customers (CDMO), ANSM, ANVISA, EMA and FDA
- **Cleaning, Disinfection and Bio-decontamination processes
for Clean Area and Barrier Technologies**
Turnkey Creation and associated Validation
- **Cross-Contamination**
Cross Contamination Control Strategy, Cleaning Strategy and Cleaning Validation Execution
- **Due Diligence sterile and non-sterile sites**
- **Manufacturing Process Control**
Risk Analysis and Project Management
- **Clean Area Control**
Risk Analysis, Qualification and Monitoring Strategy
- **Sterility Assurance**
GAP Analysis Annex 1, CCS Design / Performance, APS Control and Project Management
- **Troubleshooting**
*Investigation, Search for Cause(s) and Implementation of CAPA(s)
Working with your Operational and Managerial Teams*
- **Utilities Control**
Risk Analysis, Qualification and Monitoring Strategy
- **Smoke Studies**
Protocols, Videos and Reports



**CUSTOMIZED TRAINING
ACCORDING TO YOUR NEEDS**


AUNERIPHARM
Inspection Readiness


COETIC
Proficiency in computerized systems


ISOTEC'XEL
Expertise in Barrier Technologies