



# Aspects réglementaires et environnementaux de l'usage unique

Dr Hélène Pora  
Vice President Single Use Systems

*This presentation is the copyright work product of Pall Corporation and no portion of this presentation may be copied, published, performed, or redistributed without the express written authority of a Pall corporate officer.*

© 2013 Pall Corporation





# Plan

## □ Aspects réglementaires

- Réglementation applicable aux systèmes à usage unique
- La question des extractibles
- Interprétation possible des autorités réglementaires
- Particules et endotoxines

## □ Impact sur l'environnement

- Quelques résultats
- Où en est on aujourd'hui





# Aspects Réglementaires des Technologies à Usage Unique

## International Standards

- ICH Q1A: Stability testing of new Drug Products and Substances: Container closure system
- ICH Q3A, Q3B: Impurities in New Drug Substances and Products: Threshold (%) depending of the max daily dose
- ICH Q3C = E.P.5.4 = USP<467> (draft): Guidelines for residual solvents
- **ICH Q7A: Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients**
- ISO 10993 part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
- **ISO 15747 (2003): Plastics containers for intravenous injection**

## US/North America

- **21 CFR Part 211.65: Equipment construction**
- Canadian Food and Drug Regulations, GMP, Part C, Division 2, Section C.02.005: Equipment
- **FDA CDER/CBER Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics**

## Europe

- **EU GMP, Medicinal products for human and veterinary use, European Commission, Volume 4, chapter 3, paragraph 3.39**
- EMEA/205/04 Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials

## Other References

- PDA Technical report on E/L from single-use systems
- PQRI publication: Safety thresholds and best practices for extractables and leachables in Orally Inhaled and Nasal Drug Products (2006); In Parenterals and Ophthalmic Drug Products (in progress).
- ASTM E2097-00 (2006): Standard guide for determining the impact of extractables from non-metallic materials on the safety of Biotechnology Products
- **BPSA Recommendations and Guides**



# Réglementation – Médicaments

- US FDA 21 CFR § 211.65(a) Equipements

“Les équipements doivent être construits de telle sorte que les parties en contact avec les fluides ou les principes actifs ne **provoquent ni réaction, ni relargage, ni adsorption** qui provoqueraient une altération de la sécurité, de l'identité, du pouvoir, de la qualité ou de la pureté du produit au delà des critères d'acceptation officiels ou requis”





# Réglementation – Produits Biologiques

- 21 CFR § 600.11 (b) Equipement

“Toutes les surfaces qui sont en contact avec le produit doivent être propres et **dépourvues de particules solides**, de **relargables** ou d’autres matériaux susceptibles d’accélérer la détérioration du produit ou de le rendre inadapté à l’usage requis”







## Recommandation

- Contenants de la formulation finale

- Qualité – Le matériel du contenant ...n'interagira pas de manière à produire des changements inacceptables qui concerneraient soit la qualité, de la formulation finale ou du packaging lui même.
- Sécurité - Le contenant ne doit pas être fabriqué avec des matériaux qui pourraient provoquer le **relargage de composants dangereux ou dans des quantités inappropriées** pour la patient lorsqu'il sera exposé au produit.





## Standards de la Pharmacopée– Sécurité

- USP <87> Tests de réactivité biologiques – *in vitro*
  - Cytotoxicité des extraits des matériaux
- USP <88> Tests de réactivité biologiques – *in vivo*
  - Exposition sur des modèles animaux
- USP <661> Contenants - Plastiques
  - Propriété physiques et chimiques des plastiques et de leurs extraits
- USP <381> Fermetures en élastomère (Tuyaux)
  - Caractéristiques physico-chimiques de leur extraction



## Recommandation - Equipements à Usage Unique (1/2)

US FDA CGMP for Phase 1 Investigat'l Drugs (2008)

“Nombre de technologies et de ressources sont maintenant disponibles et peuvent faciliter la conformité aux cGMP (bonnes pratiques de fabrication) et accélérer le développement des produits . Parmi eux quelques exemples .....

- **Utilisation d'équipements et de procédés à usage unique qui réduit les problèmes liés au nettoyage**





## Recommandation – - Equipment à Usage Unique (2/2)

US FDA CGMP for Phase 1 Investigat'l Drugs (2008)

Utilisation d'eau PPI pré-conditionnée ou de bioconteneurs pré-stérilisés qui peuvent réduire le besoin en nouveaux équipements ou la qualification d'équipements existants.

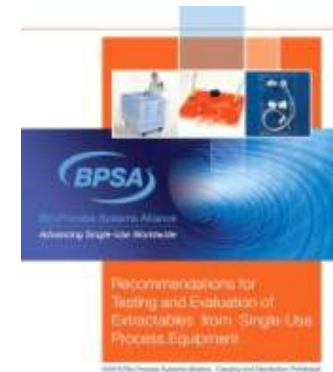
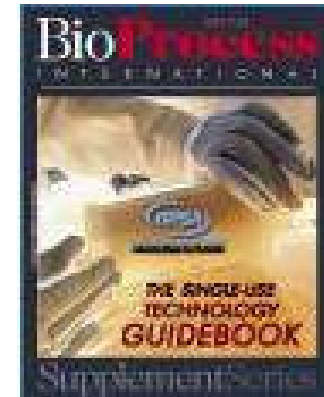
Utilisation d'équipements et de systèmes clos ( où le produit n'est pas exposé à l'environnement pendant le process) qui peuvent réduire le niveau de classification des pièces au niveau de leur environnement





## Guides / Associations Professionnelles

- BPSA Recommandations pour tester les extractibles et relargables (2008)
  - Part 1: Introduction, Aspects réglementaires , et analyse de risque
  - Part 2: Exécution
- BPSA Recommandations pour tester les extractibles et relargables des équipements pour les procédés à usage unique(2010)
- Disponibles [www.bpsalliance.org](http://www.bpsalliance.org)





## Quelques Commentaires des Autorités Réglementaires (1)

- Données des Extractible fournies par le vendeur
- Tests avec des solvants modèles
- Effet cumulatif des équipements utilisés
- Paramètres du procédé de fabrication (ex/ température, pH, pression, temps)
- **Analyse de risque**
- Etude relargables
- Compatibilité du produit
  - David Doleski, OOC, CDER, FDA  
BPSA Int'l Single-use Summit, 2011



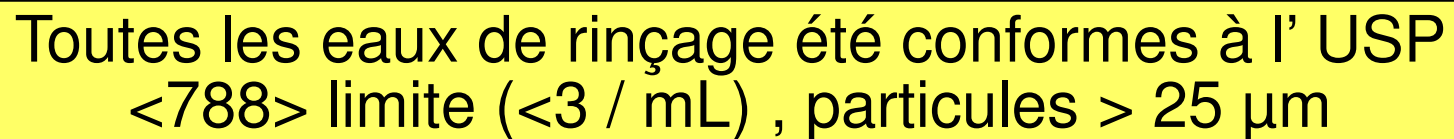
## Quelques Commentaires des Autorités Réglementaires (2)

- Contrat de fourniture
- Audit du fournisseur
- Notification des changements (matériaux, conception)
- Certificats Qualité
  - David Doleski, OOC, CDER, FDA  
BPSA Int'l Single-use Summit, 2011



## Particules & Endotoxines - Limites Imposées par la Pharmacopée

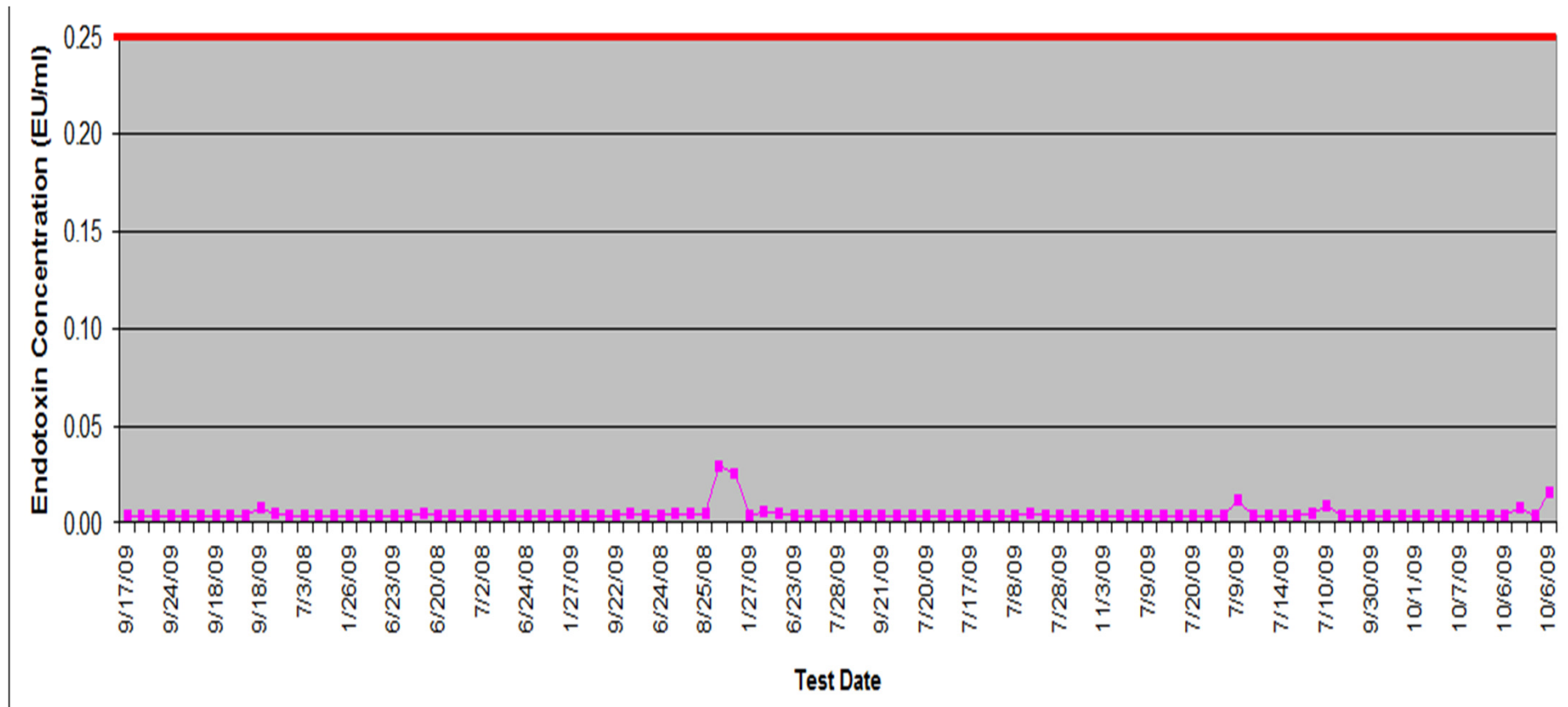
- USP <788> Particules dans les injectables
  - Méthode comptage des particules par analyse microscopique
  - Limite pour les injectables < 100 ml:
    - $\leq 3000$  par contenant  $\geq 10 \mu\text{m}$  ( / 100 ml  $\leq 30$  / ml )
    - $\leq 300$  par contenant  $\geq 25 \mu\text{m}$  ( / 100 ml  $\leq 3$  / ml)
  
- USP <85> Endotoxines
  - Test *Limulus Amoebocyte Lysate* (LAL)
  - USP Eau PPI
    - < 0,25 Unités Endotoxines par mL







## Résultats Teneur en Endotoxines – Concentration (Toutes P/Ns)



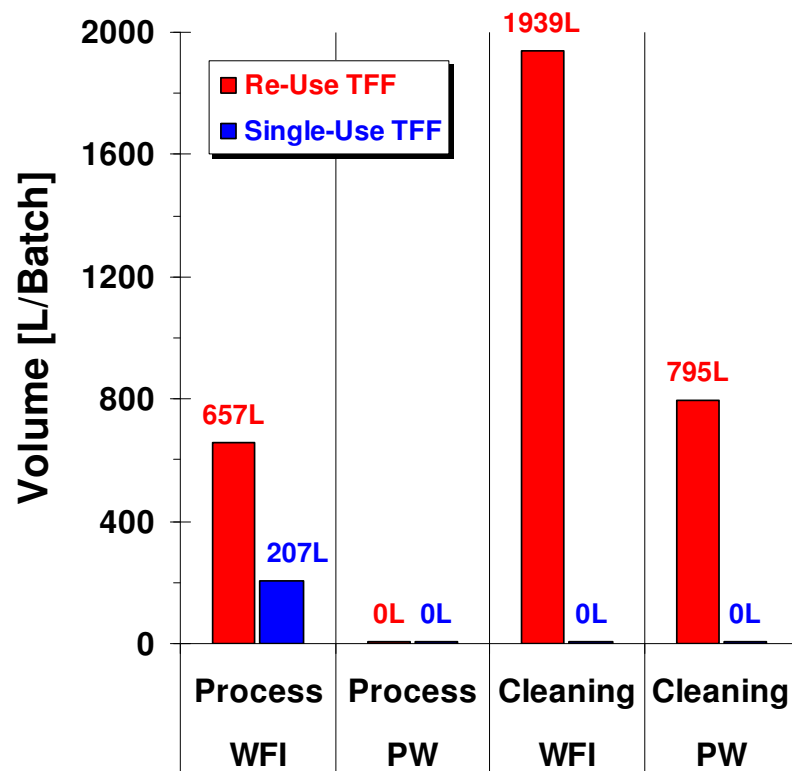
Toutes les eaux de rinçage sont conformes à l' USP pour  
l'eau PPI (<0,25 EU / mL)



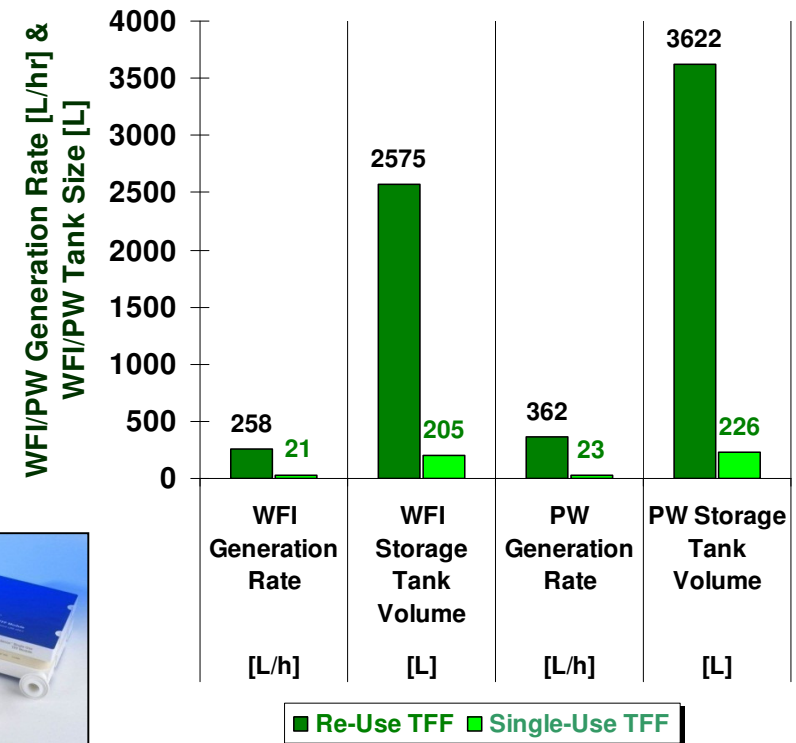
# Dimensionnement des Utilités

## - Application UltraFiltration Tangentielle à Usage Unique :SU TFF

WFI and PW Usage per Batch



WFI & PW Generation Rates & Storage Tanks

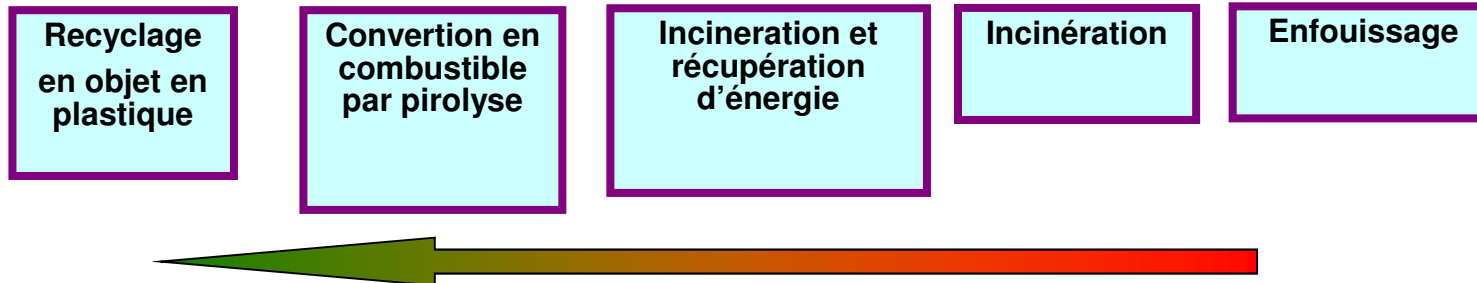


Réduction notable de la consommation en eau PPI avec la SU TFF

Fort impact sur le taille et la sélection des équipements généraux pour le procédé et les utilités



# Que Faire des Déchets Solides?



**Réduction de l'impact environmental**

Installation de pirolyse



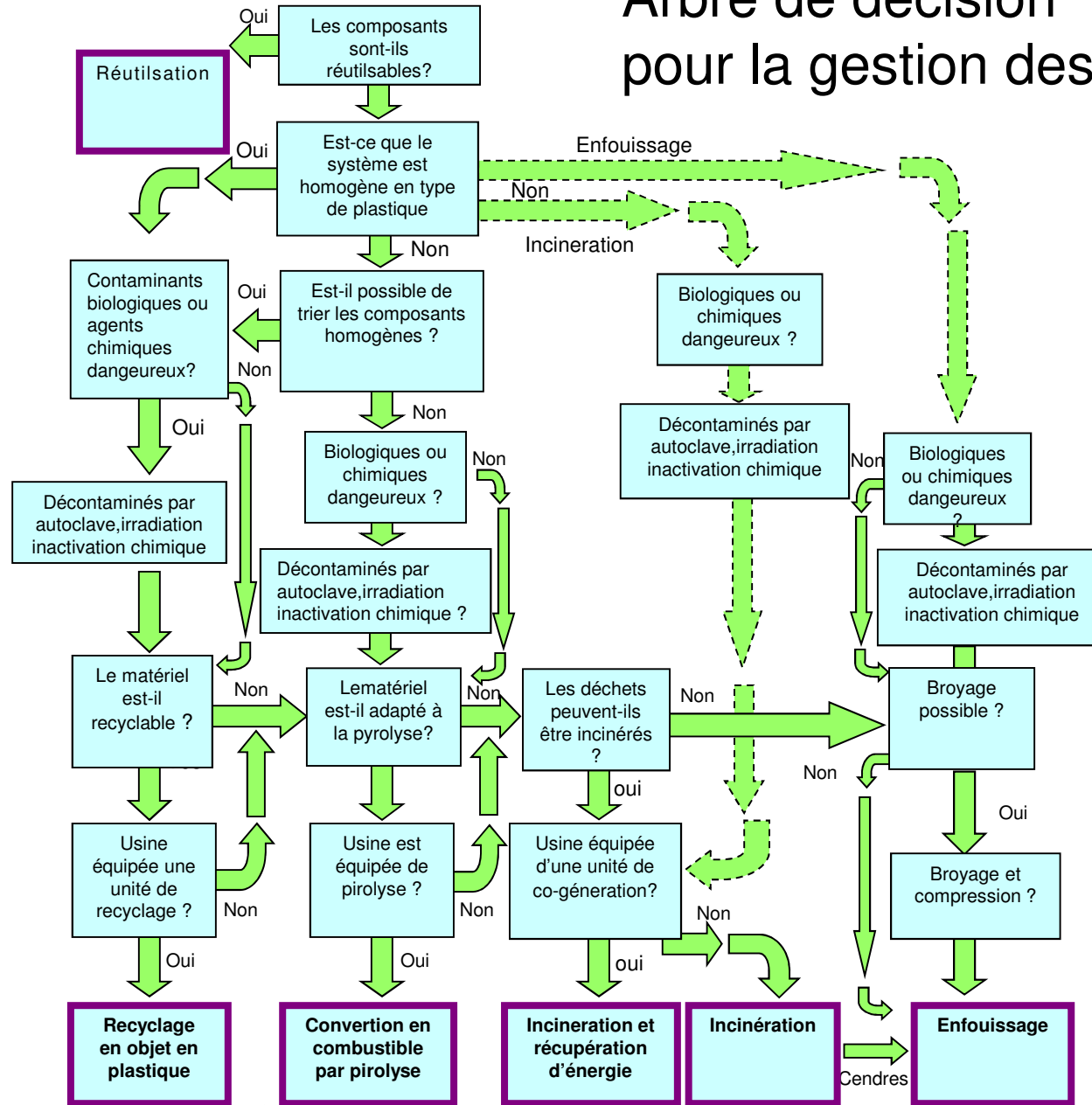
Enfouissement

Usine d'incinération





# Arbre de décision pour la gestion des déchets



Réduction de l'impact environnemental



# Conclusion

- Il n'existe pas à proprement dit de réglementation spécifiques pour les systèmes à usage unique
- Le niveau de qualification et de validation s'élève de plus en plus depuis les étapes en amont (*upstream*) vers les applications formulation et remplissage
- Un des sujets les plus sensibles reste la détermination des extractibles et relargables, les autorités réglementaires recommandent fortement une analyse de risque
- Les procédés à usage unique doivent se conformer aux bonnes pratiques de fabrication (*cGMP*)
- Il y a aujourd'hui moins de questions sur l'impact environnemental, mais la question du traitement des déchets comme dans d'autres industries peut se poser, cela dépend beaucoup des contraintes locales





**[www.pall.com/green](http://www.pall.com/green)**

*This presentation is the copyright work product of Pall Corporation and no portion of this presentation may be copied, published, performed, or redistributed without the express written authority of a Pall corporate officer.*

**© 2013 Pall Corporation**