

CLÉMENCE LAMBERT
Senior Consultant
– Expert Asepsie
chez Aktehom



© Aktehom

CLÉMENT DOLLET
Consultant
chez Aktehom



© Aktehom

STÉRILITÉ Dans la nouvelle version de l'annexe 1 publiée le 22 août 2022, l'utilisation de technologies barrières (RABS ou Isolateur) lors de productions aseptiques devient la norme. La transition vers ces technologies permet d'augmenter le niveau d'assurance de la stérilité (NAS) mais implique une refonte totale des pratiques en place. Cet article adressera plus particulièrement la technologie « isolateur ».

Isolateurs : quelle organisation adopter ?

Contrairement à une zone conventionnelle, un isolateur constitue une barrière physique et étanche entre la classe A et l'opérateur. L'absence de contact direct entre l'opérateur et le produit impose des contraintes importantes sur les manipulations et l'organisation des opérations de fabrication. La mise en place d'un isolateur s'effectue en trois phases essentielles, à savoir la définition de son design, sa mise en production et la projection de son utilisation en routine.

La phase de design d'un isolateur est cruciale. Le maquetage (ou mock-up) permet de simuler les opérations de fabrication et d'évaluer leur faisabilité en fonction de la position prévisionnelle des gants. Cette étape vise à confirmer que toutes les surfaces de l'isolateur sont atteignables et à identifier les zones d'interventions pour positionner les systèmes de monitoring environnemental. Elle permet de spécifier les outils qui pourraient être utilisés en routine pour la réalisation d'intervention (ex : pinces, crochet...).

En amont de l'installation de l'isolateur, le type de gants (matière, épaisseur, taille, longueur, avec ou sans manchette) doit être évalué : les gants doivent être les plus résistants possible tout en préservant la dextérité de l'opérateur, ils doivent être adaptés aux



© afishman64 - AdobeStock

opérations et aux fréquences de décontamination. Par exemple, pour des opérations essentiellement manuelles et fréquentes, le risque de trous dans les gants est plus important. L'utilisation de gants avec manchette, qui peuvent être remplacés en cours de campagne sans rupture de la stérilité, est alors avantageuse. Pour préparer la mise en production d'un nouvel isolateur, trois points doivent être adressés. Primo, l'évaluation des éléments à mettre en place avant décontamination dans l'isolateur permet le développement du cycle de décontamination et conditionne la durée du cycle. Cette étape de développement est indispensable pour garantir la validation rapide du cycle. La validation du cycle de décontamination doit démontrer l'efficacité du procédé notamment par la destruction d'indicateurs biologiques répartis dans l'isolateur lors de trois cycles consécutifs (réduction de 6 log attendue). Toute modifica-

tion au niveau de la charge dans l'isolateur imposera la revalidation de la décontamination de l'isolateur. Secundo, l'organisation de la production aseptique est à définir. Le besoin de produire dans le cadre d'une campagne de remplissage doit être évalué. Si l'isolateur fonctionne en mode campagne, les lots s'enchaînent sans rupture de la stérilité de l'isolateur, les entrées en cours de production seront limitées à l'utilisation de systèmes de transfert rapide (RTP), ou d'isolateurs de transfert. Le nettoyage inter-lot des surfaces consiste à maintenir des conditions aseptiques pour éviter qu'une anomalie environnementale n'impacte toute la campagne. Tertio, la durée de validité de la décontamination ainsi que toutes les manipulations pouvant être rencontrées lors de la production (interventions de maintenance comprises) devront être validées lors de simulation

de production aseptique (APS). L'utilisation d'un isolateur implique des changements fonctionnels dans les unités de production classiquement dotées de zones aseptiques conventionnelles.

L'isotechnie amène de la flexibilité dans les flux autour de la ligne de remplissage aseptique (classe C ou D contre classe B pour le conventionnel). Les contraintes d'habillage et de manipulations sont plus légères qu'en conventionnel. L'installation de la ligne se fait avec les portes ouvertes, en classe C, évitant ainsi la manipulation de pièces lourdes avec les contraintes de la classe B. Ces manipulations doivent toutefois assurer un niveau de bioburden suffisamment bas pour rester dans les conditions validées. La mise en place est allégée : seules les pièces en contact direct ou indirect avec le produit doivent être stérilisées avant installation. Les autres pièces sont nettoyées et décontaminées avec l'isolateur.

A contrario, en cours de production, l'isolateur rend les manipulations plus difficiles, d'où l'importance du maquetage abordé précédemment.

En résumé, l'isotechnie augmente significativement le niveau d'assurance de la stérilité mais sa mise en place n'est pas seulement technique ; elle impose un changement culturel de la part de tous les acteurs de la fabrication des produits stériles. ■



Cet article est proposé par la société AKTEHOM, cabinet de conseil et d'expertise, qui accompagne les industriels de la pharmacie et des biotechnologies dans la maîtrise de leurs procédés de fabrication et dans la compréhension du produit et du procédé, dans un objectif qualité permettant de garantir la sécurité du patient. AKTEHOM s'oriente depuis sa création dans l'apport de valeur ajoutée à ses clients pour leur permettre d'intégrer les évolutions techniques, réglementaires, scientifiques et humaines.

www.aktehom.com