RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

Inserm
La science pour la santé
From science to health

CAHIER DES CLAUSES TECHNIQUES PARTICULIERES (CCTP)

MARCHE N° 2026SXBDUSM029

Fabrication de membranes à base d’albumine humaine

1 Objet et périmètre de la prestation

Ce document définit les exigences techniques, industrielles et documentaires applicables à la prestation externalisée de fabrication de membranes à base d'albumine humaine pour le projet BioFace.

La prestation porte uniquement sur la fabrication de la membrane à base d'albumine humaine et le conditionnement hors stérilisation.

Exigence relative à la localisation du site :

Afin de garantir la faisabilité opérationnelle de l'audit décrit à l'article 10 du présent CCTP, de limiter les temps improductifs de déplacement des équipes de recherche, et dans un souci de développement durable, seuls seront retenus les candidats dont le site est accessible en train depuis Strasbourg en moins de 9 heures de trajet aller, selon les horaires ferroviaires habituellement disponibles.

2 Statut critique de la prestation

La prestation est classée comme critique car elle contribue directement à la fabrication d'un dispositif médical implantable en développement. Les matières utilisées, les paramètres de fabrication, les conditions environnementales, le conditionnement, le stockage, le transport et les contrôles ont un impact sur la sécurité, la performance et la conformité du dispositif.

3 Description du produit attendu

Champ	Description
Nom du produit	Membrane à base d'albumine humaine
Application principale	Interface entre tissus mous et implant titane / hydroxyapatite
Contexte d'utilisation	Projet de reconstruction maxillofaciale
Objectif fonctionnel	Contribuer à protéger les tissus mous vis-à-vis de l'implant
Statut du produit	Dispositif médical en phase de développement
Statut de la composition	Composition figée selon les données communiquées par l'Inserm

4 Référentiels applicables

EN ISO 13485: 2016 Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires

EN ISO 13485/ A11: 2021 Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires

EN ISO 14971:2019 + A11: 2021 pour les activités de fabrication confiées

Remarques : les Référentiels EN ISO 14630:2024, EN ISO 10993-12:2021, EN ISO 10993-18:2020 + A1:2023 et ISO/TS 10993-19:2020 pourront être utilisées par l'Inserm comme référentiels techniques pour l'exploitation des données fournies dans le cadre de la documentation technique du dispositif médical.

5 Rôles et Responsabilités

Les rôles et responsabilités minimales entre l'Inserm et le prestataire sont définies ci-dessous.

Activité	INSERM	Prestataire
Spécifications produit et critères d'acceptation	Définit et approuve	Applique
Procédé de fabrication	Approuve le procédé de fabrication	Réalise et documente le procédé
Contrôles en cours de procédé de fabrication	Définit les spécifications attendues et les critères d'acceptation	Réalise et enregistre
Contrôles produit fini	Définit les spécifications attendues et les critères d'acceptation	Réalise et enregistre
Conditionnement et étiquetage	Définit les exigences attendues	Réalise et enregistre
Dossier de lot	Définit le contenu attendu	Complète et transmet

Activité	INSERM	Prestataire
Acceptation du lot	Réalise la revue finale	Fournit les éléments documentés nécessaires

6 Éléments fournis ou approuvés par l'Inserm

Les éléments fournis ou approuvés par l'Inserm doivent être identifiés, réceptionnés, vérifiés et tracés par le prestataire avant utilisation.

- Matières premières (exemple : Albumine humaine)
- Procédé de fabrication
- Critères de contrôle : spécifications attendues et les critères d'acceptation

7 Matières, consommables, équipements et moyens maîtrisés par le prestataire

Le prestataire doit disposer des moyens adaptés à la réalisation conforme de la prestation. Les moyens proposés peuvent être spécifiques ou équivalents, sous réserve que leur aptitude à l'usage prévu soit maîtrisée, documentée et répondent aux exigences du référentiel applicable.

Moyen / consommable attendu	Fonction attendue
Équipement de mélange	Homogénéiser la formulation
Équipement de dégazage, séchage, incubation ou traitement thermique	Maîtriser la pression, la température et la durée
Equipement de contrôle et de mesure	Vérifier la conformité au procédé de fabrication et aux spécifications attendues
Moule antiadhésif	Moulage des membranes
Moyen de découpe, perforation ou mise en forme, ou équivalent	Obtenir les dimensions et perforations conformes
Zone de fabrication maîtrisée Classe ISO 7	Prévenir les contaminations
Moyen de stockage	Maintenir la qualité du produit avant expédition

Les moyens, équipements, consommables, méthodes ou environnements proposés comme équivalents par le prestataire peuvent être acceptés s'ils permettent d'obtenir un résultat conforme aux exigences définies par l'Inserm et si leur aptitude à l'usage prévu est documentée.

L'équivalence doit être justifiée au regard de la fonction attendue et de l'impact sur la sécurité, la performance et la conformité du dispositif.

Aucun équivalent ne peut être utilisé sans approbation écrite préalable de l'Inserm.

8 Spécification technique attendues du dispositif médical fabriqué

Les critères ci-dessous doivent être complétés, confirmés ou justifiés sur la base de la documentation technique du dispositif, de l'analyse de risques et des résultats de développement disponibles.

Critère	Exigence	Méthode de contrôle	Seuil d'acceptation
Origine de l'albumine	Albumine sérique humaine (HSA)	Certificat du fournisseur	Pureté ≥ 98% (SDS-PAGE)
Concentration	20% (W/V)	Certificat du fournisseur	
Épaisseur	<5 mm- paramètres communiqués après sélection	Micromètre / profilomètre	±10%
Porosité	Taille des pores - paramètres communiqués après sélection	Imagerie	Taille ± 10% Porosité ±1%
Rhéologie	10-200kPa - paramètres communiqués après sélection	Rhéomètre	10%
Absorption d'eau	Paramètres communiqués après sélection	Pesée	10%

9 Prestations à réaliser

Le marché est constitué d'une tranche ferme et deux tranches conditionnelles décrites ci-après. Leurs conditions d'affermissement sont précisées à l'article 7 du CCAP.

Au préalable, un prototype devra être réalisé, conformément à l'article 6 du Règlement de la consultation et selon les spécifications indiquées dans le présent document.

9.1 Tranche ferme : Lots pré-cliniques

3 lots de 20 membranes

Délais : production séquentielle dans un délai maximum de 2 mois à compter de la notification du marché.

Les lots pré-cliniques doivent faire l'objet d'un dossier de lot complet tel que prévu dans ce cahier des charges et fera l'objet d'un contrôle libératoire par l'Inserm avant passage aux lots cliniques.

9.2 Tranche conditionnelle n°1 : Lot(s) pré-clinique(s) supplémentaire(s)

1 à 2 lots de 20 membranes en fonction du nombre de lots pré-cliniques défaillants.

Délais : 1 mois à partir de l'ordre de service tel qu'indiqué à l'article 7 du CCAP.

Les lots pré-cliniques doivent faire l'objet d'un dossier de lot complet tel que prévu dans ce cahier des charges et feront l'objet d'un contrôle libératoire par l'Inserm avant passage aux lots cliniques.

9.3 Tranche conditionnelle n°2 : Lot clinique

1 lot.

Quantités estimatives : 40 à 60 membranes.

Délais : 1 mois à partir de la validation des 3 lots pré-cliniques avec essai clinique (prévu en 2028).

Les lots cliniques doivent faire l'objet d'un dossier de lot complet tel que prévu dans ce cahier des charges et fera l'objet d'un contrôle libératoire par l'Inserm.

10 Procédé de fabrication

Pendant la phase de sélection, le prestataire aura été audité et formé par l'Inserm en vue de la réalisation du prototype et devra fabriquer les membranes, conformément caractéristiques attendues définies par l'Inserm et selon un procédé préalablement approuvé.

Le transfert en production pour la fabrication des lots pré-cliniques et cliniques sera réalisé en accord avec l'Inserm, selon les moyens de fabrication présents et conformément au dossier de conception.

Les contrôles doivent être réalisés aux étapes définies et selon les critères d'acceptation applicables.

Les paramètres critiques, contrôles en cours de procédé, contrôle final et enregistrements associés doivent être documentés pour chaque lot.

Les opérations critiques doivent être réalisées par du personnel formé aux opérations concernées.

Les équipements et locaux critiques utilisés doivent être identifiés et aptes à l'usage prévu.

Les moyens réutilisables en contact avec le produit ou les matières doivent faire l'objet d'une maîtrise du nettoyage adaptée au risque.

10.1 Principales étapes du procédé de fabrication et des contrôles qualités (QC)

Etape	Spécifications de contrôle attendues	Prototype	Lots pré-cliniques et clinique
Réception et contrôle des matières	Contrôle visuel et documentaire Albumine humaine et sel Grade GMP Eau Milli-Q, grade GMP	X	X
QC 1 : Solution albumine/sel	Aspect : absence de turbidité, solution limpide, absorbance	X	X

Etape	Spécifications de contrôle attendues	Prototype	Lots pré-cliniques et clinique
Formulation de la membrane : Ajout de sel dans une solution d'Albumine - paramètres communiqués après sélection	Contrôle visuel, homogénéité de la solution	X	X
Mise en forme / coulage de la formulation dans un moule silicone antiadhésif	Epaisseur : mm (±10%) - paramètres communiqués après sélection Planéité, absence de bulles	X	X
Dégazage	Absence de bulle visible	X	X
Incubation à température et durée contrôlées – paramètres communiqués après sélection	Suivi température / durée	X	X
QC 2 : Après formulation, matériau sec, non rincé	Aspect : translucide Humidité résiduelle < 5%	X	X
Démoulage / rinçage à l'eau MilliQ	Nombre de cycles de rinçage	X	X
Découpe 7 cm x 7 cm		X	X
Perforation de la membrane : Diamètre 3mm 1 trou/cm2	Equipements		X
QC 3: Perforation	Aspect (nombre de trous, dimensions, écart, fissures…) Rhéologie ou microscopie		X
Conditionnement primaire dans NaCl 0,9%	Aspect Etiquetage		X
QC 4: Conservation du matériau hydraté dans NaCl 0,9%	Aspect Module de conservation par rhéologie, seuil d'acceptation 10% - paramètres communiqués après sélection	X	X
Stockage avant expédition	Suivi des conditions environnementales, A l'abri de la lumière à Température ambiante (<40°C)		X
Contrôle du produit fini et du dossier de lot QC 5	Humidité résiduelle - paramètres communiqués après sélection Absorption d'eau : paramètres communiqués après sélection pour seuil d'acceptation Quantité résiduelle de sel Bioburden		X

10.2 Dossier de lot

Le prestataire constitue, pour chaque lot fabriqué, un dossier de lot démontrant que la prestation a été réalisée conformément au présent Cahier des clauses techniques particulières (CCTP), au procédé approuvé et aux critères d'acceptation définis.

- Référence du produit fabriqué
- Numéro de lot
- Dates de fabrication
- Identification des matières utilisées
- Identification des équipements ou moyens critiques utilisés
- Paramètres critiques enregistrés
- Résultats des contrôles en cours de procédé
- Résultats des contrôles finaux
- Informations relatives au conditionnement et à l'étiquetage
- Certificat de conformité au présent CCTP

Le dossier de lot doit identifier toute anomalie ou écart survenu pendant la fabrication.

10.3 Contrôles microbiologiques et stérilisation

Le produit fabriqué est destiné à être stérilisé. Toutefois l'activité de stérilisation n'est pas comprise dans ce cahier des charges et fera l'objet d'un marché spécifique ultérieur.

Les contrôles microbiologiques sera définis selon le statut microbiologique revendiqué, l'usage prévu, le procédé de fabrication, le conditionnement et l'analyse de risques. Les méthodes, fréquences, tailles d'échantillons et critères d'acceptation ne sont pas comprises dans ce cahier des charges et feront l'objet d'un marché ultérieur.

11 Conditionnement

11.1 Conditionnement du prototype

Les prototypes devront être envoyés à l'Inserm sous forme hydratés dans un conditionnement permettant de maintenir l'intégrité des membranes. Ils seront identifiés selon :

Référence Inserm du produit : BIOFACE_xxxxx

Désignation du produit : Membrane à base d'albumine humaine

Numéro de lot : Format MM/AAA

Quantité contenue :

Date de fabrication :

L'emballage répondra aux exigences de sécurité et de performance du DM 13485 et sera en accord avec la norme 11607-1 et 2, ISO2859-1.

11.2 Conditionnement primaire

Le conditionnement primaire doit protéger les membranes et maintenir leur intégrité pendant les étapes de stérilisation, de stockage temporaire et de transport. Il doit être compatible avec le produit, la solution de conservation et le statut microbiologique revendiqué.

Exigence	Attendu
Conditionnement individuel	Opaque / Perméable aux électrons
Solution de conservation	NaCl 0,9 %
Volume de solution	Dépendant du conditionnement (entre 10mL et 50mL) permettant l'immersion constante de la membrane
Identification	Référence, lot, quantité, mention RUO

11.3 Conditionnement secondaire

Le conditionnement secondaire doit garantir l'intégrité du produit et du conditionnement primaire pendant la manutention, le stockage temporaire et le transport.

Caractéristique	Exigence attendue
Type de conditionnement secondaire	A définir
Regroupement par lot	20 membranes
Protection contre la température	<40°C

12 Étiquetage

L'étiquetage répondra aux exigences de sécurité et de performance du DM 13485.

Chaque niveau de conditionnement doit être identifié par une étiquette visible et lisible. Les informations minimales attendues sont définies ci-dessous.

Référence Inserm du produit : BIOFACE_xxxxx

Désignation du produit : Membrane à base d'albumine humaine

Numéro de lot : Format MM/AAAA/xxx

Quantité contenue :

Date de fabrication :

Date de péremption : pour le lot clinique uniquement

Conditions de stockage : 15-25°C

Mention : Dispositif destiné à la recherche”

13 Stockage

Le prestataire doit assurer un stockage temporaire préservant la qualité du produit jusqu’à son expédition vers l’Inserm.

Paramètre	Exigence attendue
Température de stockage	15-25°C°C
Protection lumière	À l’abri de la lumière, sauf justification contraire
Conditions de stockage : Précaution particulière	Éviter les températures susceptibles d’altérer l’albumine ; seuil <30°C,

14 Transport

Le transport doit être organisé de manière à préserver l’intégrité du produit, du conditionnement et des documents associés.

Paramètre	Exigence attendue
Température de transport	15-25°C
Durée maximale de transport	1 semaine
Documents associés	Bon de livraison