

Nettoyage en production chez sanofi aventis Neuville :

- Stratégie site nettoyage
- Démarche analytique

CLUB de CCM Neuville- sur-Saône - 23 Octobre 2008



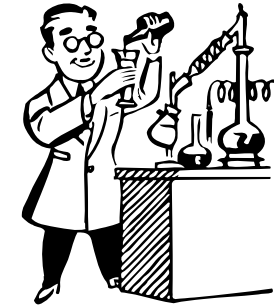
Nettoyage en production

Sommaire

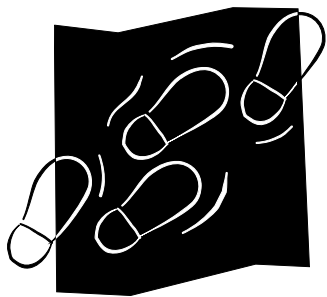
- Stratégie site pour le nettoyage des équipements de production
- Démarche analytique de validation de nettoyage
- Conclusion

Rappel des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication)

**Maîtriser
la qualité
du produit**



**Assurer la
traçabilité
des produits**

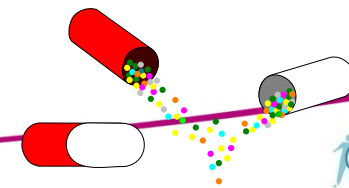


**Éviter les
contaminations**

Référentiel ICH Q7

§ sur nettoyage

: 5.2-6.2-8.5-12.7





Nettoyage en production

Sommaire

● Stratégie site nettoyage

- ▶ Notion de familles et classes d'appareils
- ▶ Principe & processus de validation de nettoyage
- ▶ Mode opératoire de Nettoyage – Objectif
- ▶ Vérification de nettoyage
- ▶ Documentation associée au nettoyage

● Démarche analytique

● Conclusion

Familles et classes d'appareil

● Classement des appareils par familles et classes:

- ▶ Type d'appareillage : réacteur, sécheur, essoreuse
- ▶ Matériau : inox, émail
- ▶ Volume de l'appareil : entre 2000 et 10 000 L

*Ex : Réacteur inox classe 2 (Volume compris entre 2500 et 6000 L)
Sécheur bicône émail*



Principe de validation nettoyage

Validation des modes opératoires de nettoyage par familles et classes:

Pour chaque classe:

- ▶ Sélectionner 3 produits et 3 appareils différents (si possible)
- ▶ Définir le mode opératoire de nettoyage de la classe
ex : 4 reflux de 200 L de solvant pendant 30 minutes pour la famille réacteur inox classe I
- ▶ Définir la Plus Petite Production (PPP) ex : 150 kg
- ▶ Principe de validation:
 - ┌ 3 charges (soit 3 essais de validation) pour chacun des 3 produits
 - ┌ si utilisation du même appareil : 1 seul essai

Cas particuliers de validation par produit :

- ▶ Produits finis fabriqués dans des équipements polyvalents
- ▶ Produits nettoyés selon des modes opératoires différents de ceux décrits dans les classes

Pour chaque produit : 3 charges (soit 3 essais)



Principe de Validation de nettoyage

Produits	Commerciaux (appareillage dédié ou polyvalent)
Prélèvements et analyses	Les 4 lavages
Critère N° 1 :	Vérification visuelle de l'appareil : propreté de l'appareil satisfaisante
Critère N° 2 :	Conformité au critère d'acceptation (objectif) sur le 4^{ème} lavage
Critère N° 3 :	Dégressivité des résultats analytiques entre le 1^{er} et le 4^{ème} lavage

● Essai de validation accepté :

- ▶ Critère N° 1 conforme .
- ▶ Critères N° 2 et 3 conformes

En cas de non-conformité : gestion d'anomalie / déviation

● Mode opératoire validé :

- ▶ Les 3 critères des N charges définis dans le protocole sont conformes
- => en routine : 3 lavages, pas de prélèvement, pas d'analyse



Nettoyage en production

Sommaire

● Stratégie site nettoyage

- ▶ Notion de familles et classes d'appareils
- ▶ Principe & processus de validation de nettoyage
- ▶ Mode opératoire de Nettoyage – Objectif
- ▶ Vérification de nettoyage
- ▶ Documentation associé au nettoyage

● Démarche analytique

● Conclusion

Mode opératoire de nettoyage

Types de nettoyage

- ▶ Reflux, rinçage, remplissage
- ▶ Nombre et volume de lavages à définir
- ▶ Si nécessaire : pré-lavage avec solvant différent

Agents de nettoyage

- ▶ Choix du solvant : bon compromis entre toxicité et solubilité
- ▶ Solvants recommandés : eau déminéralisée, acétone, méthanol...
- ▶ Solubilité > 10 g/L

Cas des détergents

- ▶ Améliorer le nettoyage en limitant l'utilisation de solvant
- ▶ Utilisation de détergents alimentaires approuvés par la Qualité et EHS
- ▶ Vérifier l'efficacité du nettoyage et l'élimination du détergent

Prélèvement:

- ▶ Prélèvement liquide (solvants) : cas des réacteurs, sècheurs
- ▶ Prélèvements chiffon : cas des étuves, essoreuses (*validation du prélèvement chiffon par détermination du taux de recouvrement*)

Détermination de l'objectif - critères d'acceptation

- Critères d'acceptation - cas général:
 - ▶ 20 ppm pour les produits très actifs
 - ▶ 50 ppm pour les produits actifs à dose élevée
 - ▶ 100 ppm pour les intermédiaires
- Pour tout nouveau produit fabriqué sur le site
 - ▶ Calcul du MACO : quantité maximale tolérable résiduelle d'un produit A dans un produit B . Fonction des volumes produits, de la quantité administrée et de la forme pharmaceutique
 - ▶ Critère retenu : le plus défavorable entre MACO et cas général

NB: MACO : Maximum allowable carry over



Nettoyage en production

Sommaire

● Stratégie site nettoyage

- ▶ Notion de familles et classes d'appareils
- ▶ Principe & processus de validation de nettoyage
- ▶ Mode opératoire de Nettoyage – Objectif
- ▶ Vérification de nettoyage
- ▶ Documentation associée au nettoyage

● Démarche analytique

● Conclusion

Vérification de nettoyage

- Cas des produits en développement
 - ▶ On ne cherche pas à valider le mode opératoire
 - ▶ On veut s'assurer que l'appareil est propre : absence de contamination
 - ⇒ Vérification de nettoyage

- Principe de vérification de nettoyage
 - ▶ Prélèvement et analyse du dernier lavage uniquement
 - ▶ Analyse rapide / non spécifique. *Ex : extrait sec*
 - ▶ Objectif
 - ┌ 50 ppm si produit suivant est un produit fini (principe actif)
 - ┌ 100 ppm si le produit suivant est un intermédiaire

Ex document : Tableaux de lavages

Produit à nettoyer

Caractéristiques de l'équipement

Plus petite production dans l'équipement

Type et statut de validation/ vérification de nettoyage

GG 4111-04 (réf SAP : 301601)

Classe 2, Inox, 3600L

Rapport PVN 03-001 , PPP = 150kg, 3 x 250L

APRES LE STADE ...	Prélavage	Méthode de nettoyage	Contrôle analytique	UO	Solubilité (g/L)	Prélèvements
Produit A	EAU D - 80°C - 1H	3 REFLUX METHANOL 250L DE 30 MIN PAR LA GOULOTTE	Validé	315	720	Aucun prélèvement
Produit B	EAU D - 80°C - 1H	1. NETTOYAGE GOULOTTE 2. 4 REFLUX METHANOL 250L DE 30 MIN PAR LA GOULOTTE	Validation	225	770	Prélever les 4 reflux
Produit C	/	1. NETTOYAGE GOULOTTE 2. 4 REFLUX METHANOL 250L DE 30 MIN PAR LA GOULOTTE	Validation	225	770	Prélever les 4 reflux
Produit D	EAU D - 80°C - 1H	4 REFLUX METHANOL 250L DE 30 MIN PAR LA GOULOTTE	Vérification	300	> 600	Prélever 1 L le 4ème reflux

Mode opératoire du nettoyage à effectuer

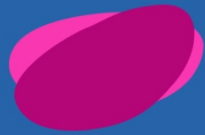
13

Solubilité : ≥ 10 g/L pour un nettoyage efficace.



sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.



Nettoyage en production

Sommaire

Politique site

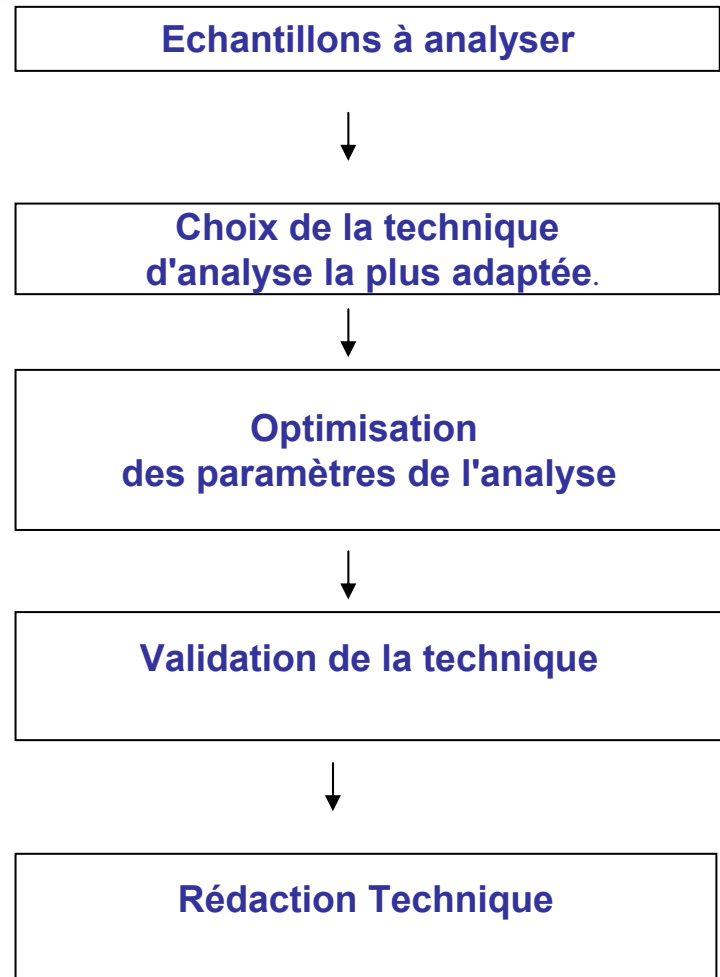
Démarche analytique

- ▶ Processus de gestion des nettoyages au laboratoire
- ▶ Choix des techniques analytiques
- ▶ Validation analytique d'une méthode CCM

Conclusion



Processus de gestion des nettoyages au laboratoire



Choix des Techniques analytiques

	Validation	Vérification
Contaminants	Contaminants ciblés Composition connue	Ensemble des contaminants Composition non connue
Méthode	Spécifique	Non spécifique
Analyses	CCM CPV HPLC	Extrait Sec COT ...

Analyse de validation de nettoyage au CQ : choix de la méthode

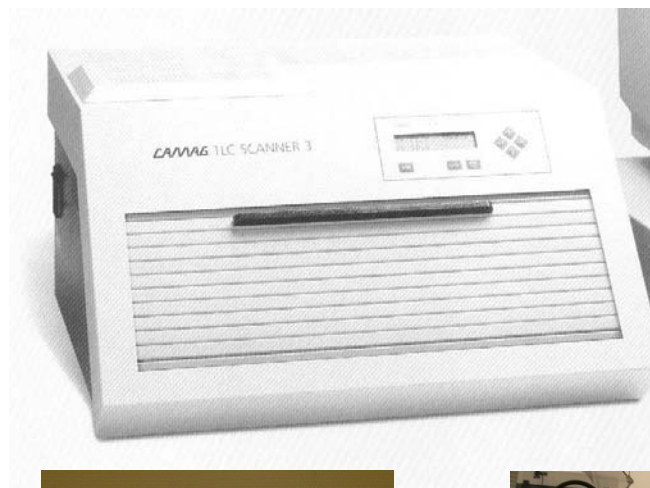
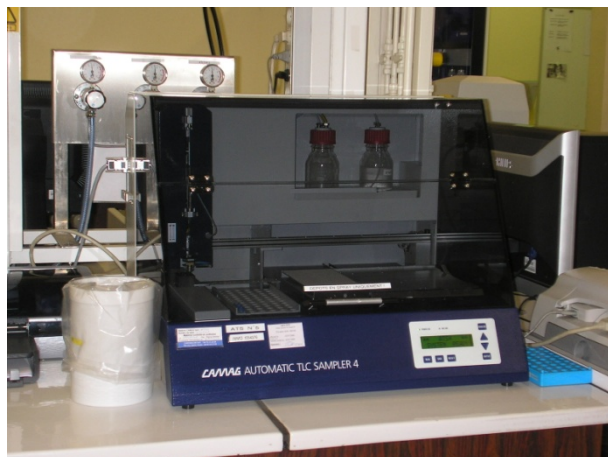
● Prise en compte

- ▶ du type d'analyse en routine
- ▶ de la sensibilité demandée
- ▶ du coût de l'analyse
- ▶ du temps d'analyse

● Pourquoi la CCM ?

- ▶ Rapidité : délai de rendu du résultat pour libérer les équipements de production
- ▶ Analyse simultanée d'un nombre d'échantillons important
- ▶ Faible coût (ex : solvant , immobilisation appareillage)

Equipement du laboratoire Contrôle Qualité





Nettoyage en production

Sommaire

Politique site

Démarche analytique

- ▶ Processus de gestion des nettoyage au laboratoire
- ▶ Choix des techniques analytiques
- ▶ Validation analytique d'une méthode CCM:

Conclusion



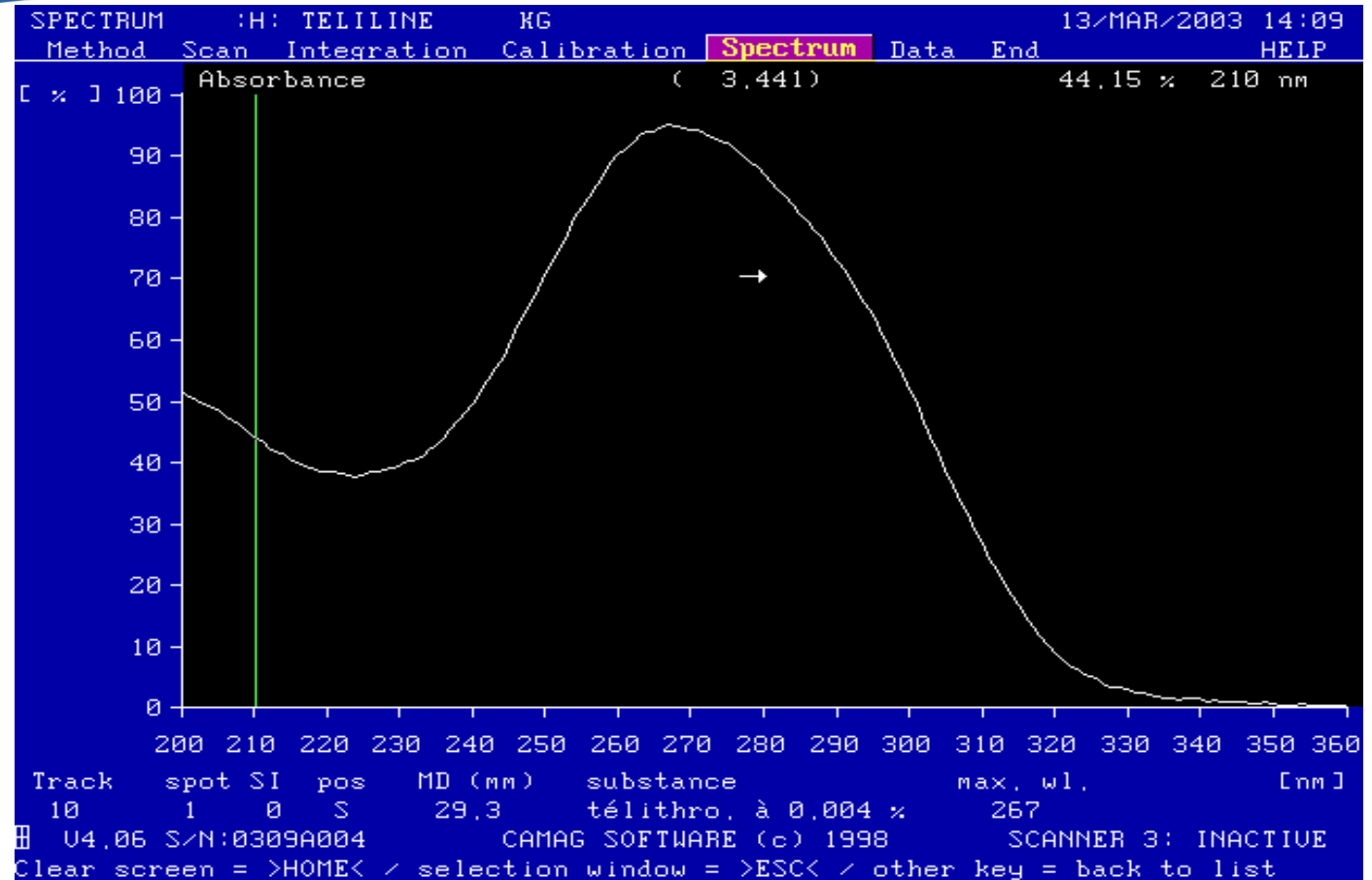
Ex : Validation d'une technique d'analyse par scanner d'un principe actif dans des eaux de lavages

- Recherche du maximum d'absorption du produit
- Recherche de la limite de détection et limite de quantification
- Recherche du domaine de travail
- Répétabilité de la limite de quantification
- Rédaction de la technique analytique
- Exemples

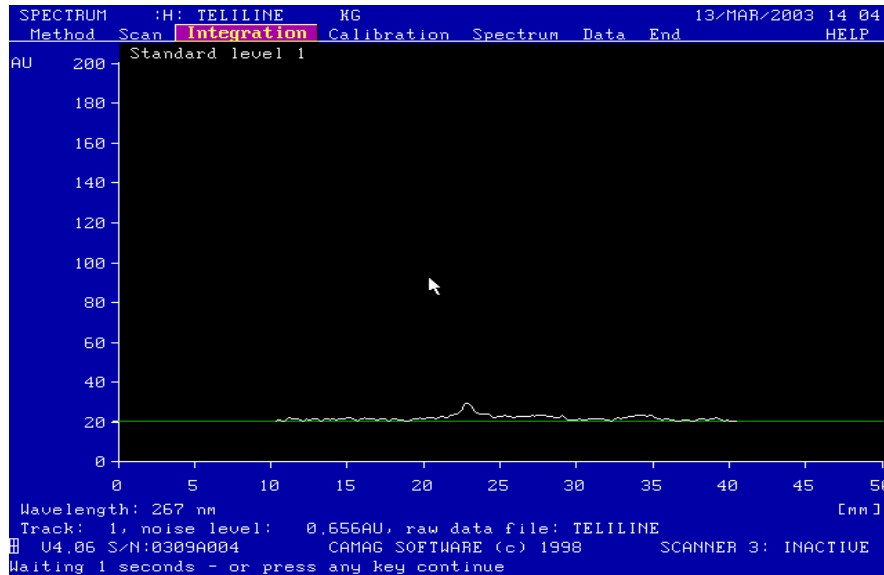


Recherche du maximum d'absorption du produit

Spectre entre 200 et 360 nm :
le maximum
d'absorbance
est à 267 nm



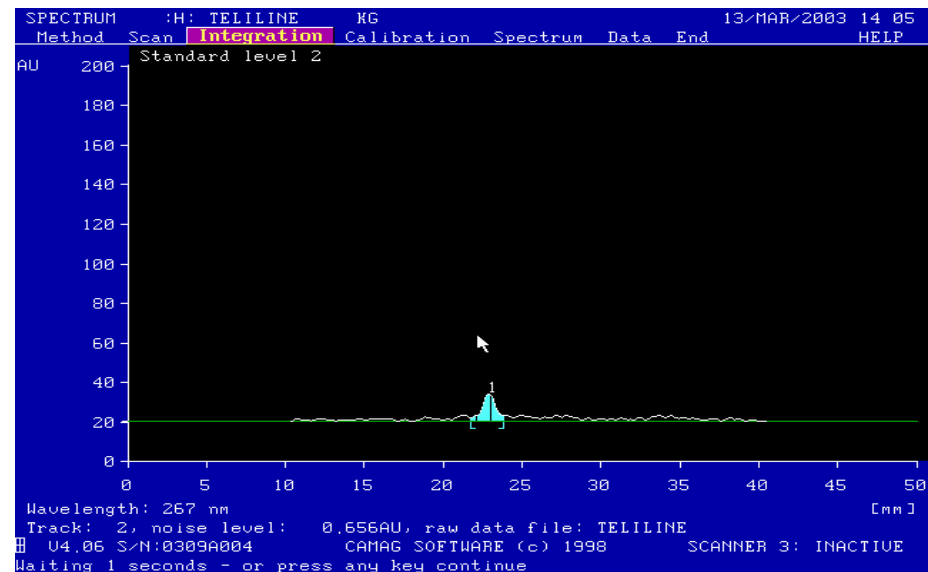
Recherche de la limite de détection et limite de quantification



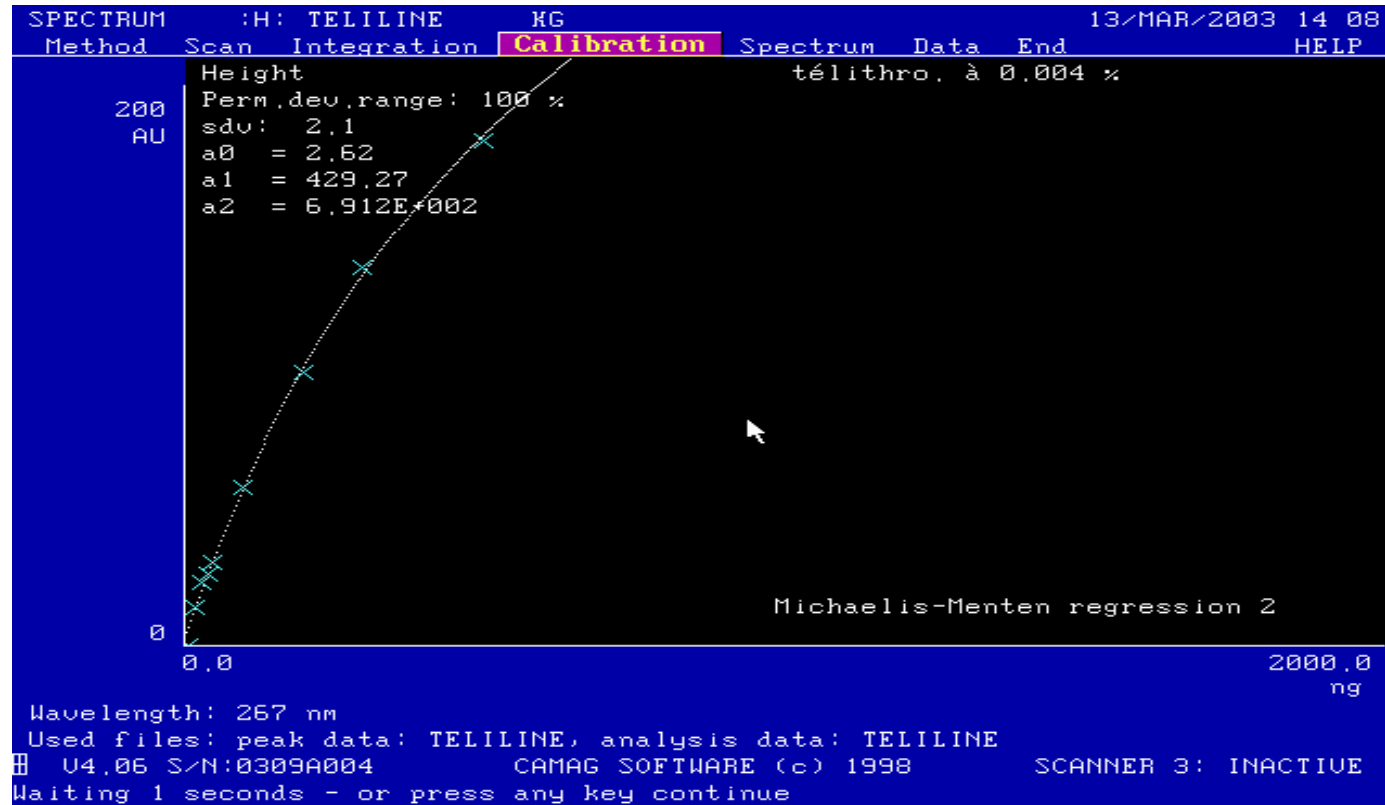
Recherche de la limite de détection :

LD (limite de détection) >3 S/B (signal/bruit)

Limite de quantification > 3 LD



Recherche du domaine de travail



Recherche de la zone de travail et du modèle de régression le plus adapté



Répétabilité de la limite de quantification

LECTURE AU SCANNER A 267 nm

Dépôt à 0,1 µg

Pesée 1 = 0,0409 g

Par hauteur :

57,25
57,86
61,18
62,67
60,83
56,43
60,28
60,15
60,70
49,97

Par surface :

413,31
397,19
460,18
436,13
428,69
402,79
445,77
433,32
424,59
374,83

Spécification ≤ 10 %

CV :

6,20

5,96

Pesée 2 = 0,0402 g

55,25
57,12
56,19
49,96

426,17
446,39
390,86
369,44

CV :

5,87

8,47

Ecart en % :

5,5

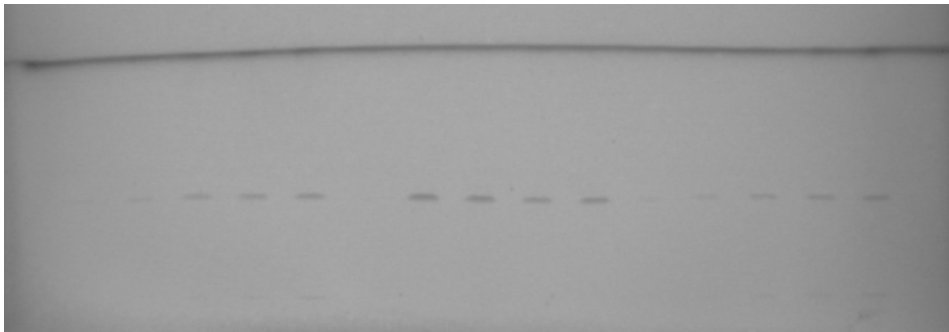
1,5

Rédaction de la Technique de Contrôle

- Donne une description précise et complète des conditions chromatographiques ce qui permet d'assurer la reproductibilité
- Contient un exemple de feuille de dépôts
- Présente un chromatogramme type et une photo de la plaque

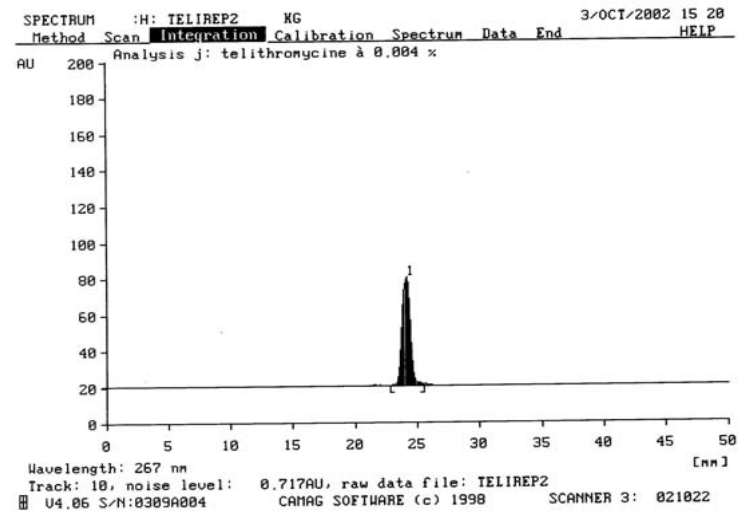


Chromatogrammes



Profil
Chromatographique

Plaque CCM



Exemple de calcul

Expression du 1er point de gamme en g/L puis en ppm

↪ Comparaison avec l'objectif fixé à 50 ppm

Produit S → 1^{er} point : 0,1 µg ppp 150 Kg
→ Volume déposé : 5500 nL volume de lavage 200 L

$$C \text{ (g/L)} = \frac{0,1 * 10^{-6}}{5500 * 10^{-9}} = 0,018 \text{ g/L}$$

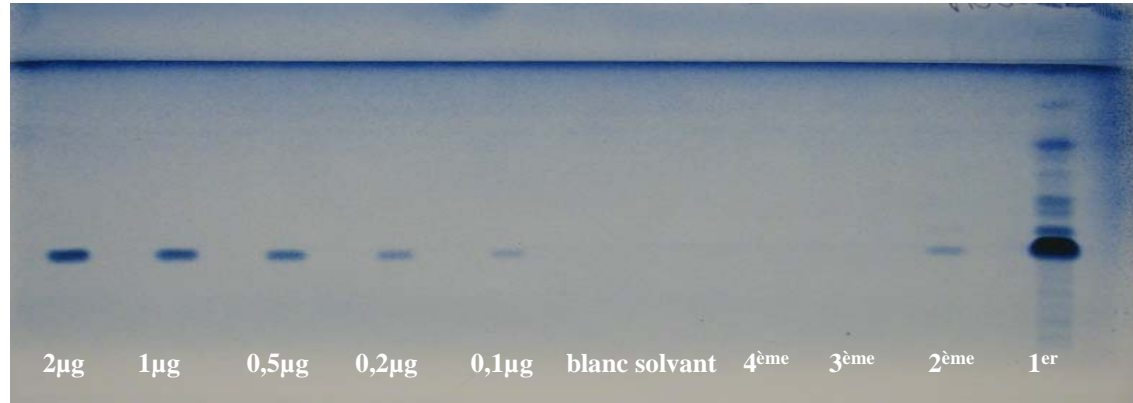
$$\text{teneur} = \frac{0,018 * 200 * 1000}{150} = 24 \text{ ppm } (< 50 \text{ ppm})$$

Gamme : 0,1 – 0,2 – 0,5 – 1 – 2 µg

↪ 24 – 48 – 121 – 242 – 485 ppm → Feuille de calcul Excel validée



Recherche de produit S



↳ 1^{er} lavage

Produit S \gg 485 ppm (\gg 2 μ g)
Autres impuretés \gg 485 ppm (\gg 2 μ g)
Somme totale des impuretés \gg 970 ppm

↳ 2^{ème} lavage

Produit S $<$ 48 ppm ($<$ 0,2 μ g)
Autres impuretés $<$ 24 ppm ($<$ 0,1 μ g)
Somme totale des impuretés $<$ 72 ppm

➤ Critère n°1:

Lavage de validité conforme $<$ 50 ppm

↳ 3^{ème} et 4^{ème}

Produit S \ll 24 ppm (ND) (\ll 0,1 μ g)
Somme totale des impuretés $<$ 24 ppm

➤ Critère n°2:

Dégressivité satisfaisante



Nettoyage en production

Sommaire

● Stratégie site de nettoyage

- ▶ Notion de familles et classes d'appareils
- ▶ Principe & processus de validation de nettoyage
- ▶ Mode opératoire de Nettoyage – Objectif
- ▶ Vérification de nettoyage
- ▶ Gestion des non conformités
- ▶ Documentation associée au nettoyage

● Démarche analytique

- ▶ Processus de gestion des nettoyage au laboratoire
- ▶ Choix des techniques analytiques
- ▶ Validation analytique d'une méthode CCM:
 - ┆ Paramètres à vérifier
 - ┆ Exemples

● Conclusion





Conclusion

- Conditions de réussite d'une validation de nettoyage:
 - ▶ Respect du mode opératoire : *en particulier nombre et volume de lavages, solvant,*
 - ▶ Représentativité du prélèvement - Etiquetage correct
 - ▶ Bonne sensibilité de la méthode analytique
 - ▶ Bilan périodique – Retour d'expérience pour améliorer en continu le processus de nettoyage
 - ▶ Formation continue des opérateurs et analystes

- Axes d'amélioration :
 - ▶ Intégrer les aspects économiques et exigences qualité / EHS
 - ▶ Utiliser les détergents alimentaires en réponse à des nettoyages non satisfaisants
 - ▶ Cas des vérifications de nettoyage : *en fonction des résultats, diminuer le nombre de lavages*
 - ▶ Travailler par campagnes : *nettoyage intra-campagne allégé – pas de vérification ou validation de nettoyage*



Merci de votre attention





Back-up

Processus de validation de nettoyage : Responsabilités

Etablissement d'un protocole de validation de nettoyage

Mode opératoire – Type de prélèvement - Objectif – Technique d'analyse

Assurance Qualité - Atelier de Production — Contrôle Qualité

Réalisation du nettoyage - Prélèvement

Atelier de Production

Analyse des échantillons de validation de nettoyage

selon technique analytique validée Contrôle Qualité

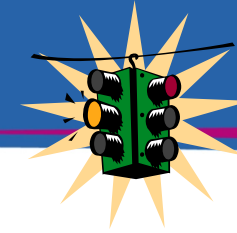
Rapport de validation de nettoyage

Assurance Qualité - Atelier de Production — Contrôle Qualité

Validation / Vérification de nettoyage

	Validation	Vérification
Produits	Commerciaux (dédié ou polyvalent)	En développement
Prélèvements et analyses	Chaque lavage	Uniquement le 4ème lavage
Critère N° 1	Vérification visuelle : propreté de l'appareil satisfaisante	
Critère N° 2	Sur le 4ème lavage : objectif atteint	
Critère N° 3	Dégressivité entre le 1er et le 4ème lavage	/
⇒	Mode opératoire Validé après 3 charges conformes => en routine : 3 lavages, pas de prélèvement , pas d'analyse	Vérification systématique de l'absence de contamination

Gestion des non- conformités



- ◆ Cas d'essai de **validation** ou vérification de nettoyage non conformes
 - ▶ **Emission d'une fiche incident** : investigations atelier, laboratoire et assurance qualité
 - ▶ Cibler l'origine de la non-conformité : anomalie analytique, mode opératoire non satisfaisant, prélèvement non représentatif...
 - ▶ **Actions correctrices**
 - ┌ Ré-évaluation du résultat en fonction du produit suivant : type et unité opératoire
 - ┌ Si nécessaire : lavage supplémentaire QS objectif atteint
 - ▶ **Actions correctives**
 - ┌ Modification du mode opératoire : solvant, ajout de pré-lavage...
 - ┌ Mise à jour des tableaux de lavage
 - ┌ **Amendement au protocole – 3 essais de validation supplémentaires**

Gestion documentaire - Nettoyage

Documents généraux :

- ▶ Procédure site de nettoyage
- ▶ Consignes atelier de nettoyage avec tableaux de lavages
- ▶ Master de feuille de nettoyage
- ▶ Technique d'analyse – Données de validation analytique
- ▶ Données de solubilités produits

Documents liés aux **essais de validations/ vérification** de nettoyage:

- ▶ **Protocole et rapport de validation**
- ▶ Feuilles de nettoyage
- ▶ Demande d'analyse avec données brutes analytiques

Ex Document : Demande d'analyse des échantillons

Identification de l'appareillage

Résumé du nettoyage effectué

Contaminant principal à rechercher – type d'analyse

Paramètres pour calcul du résultat analytique

Nom du produit nettoyé

Propreté visuelle de l'appareil

Paramètres pour calcul du résultat analytique

Volume de solvant introduit dans le réacteur

Département : Secteur :	VALIDATION DE NETTOYAGE DEMANDE D'ANALYSE	Référence protocole (si existant) :	
Type d'appareil : Numéro :		Plus petite production (kg) :	
Date de nettoyage :		Objectif de la teneur (ppm) :	
Conditions de stockage des échantillons : T°C ambiante Réfrigérateur			
Résumé du principe de nettoyage :			
Produit nettoyé et numéro de charge :			
Solvant utilisé (fournir un blanc) :			
Propreté visuelle de l'appareil : SATISFAISANT NON SATISFAISANT			
Partie uniquement réservée aux échantillons chiffons			
Surface nettoyée : Surface totale de l'appareil :			
Produits à rechercher* :	Chefferie d'Atelier : nom, visa et date Délai rendu des résultats :	Gestion Qualité : nom, visa et date	
* Contaminant(s) + Expression souhaitée du/des contaminants			
Nettoyage	Volume de lavage	Résultats en ppm	Observations du Contrôle Qualité
1 ^{er} lavage	1		N° enregistrement CQ :
	2		
2 ^{eme} lavage	1		
	2		
3 ^{eme} lavage	1		
	2		
Lavage de validité / vérification** (ou test chiffon*)	1		Contrôle Qualité : nom, visa et date
	2		
* fournir un blanc du chiffon imbibé de solvant 1 : produit recherché 2 : somme totale des impuretés ** barrer la mention inutile			
Conclusions et commentaires de la Gestion Qualité :			
ACCEPTÉ	REFUSE	Nom et visa : Date :	



sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.



Détermination du taux de recouvrement (cas des chiffons)

- **Définition** : la quantité de produit pouvant être récupérée grâce à la méthode d'échantillonnage choisie (valide la méthode de prélèvement).
- Pour déterminer ce taux de recouvrement global il faut connaître le rendement de désorption analytique
- Définition du rendement de désorption analytique
 - ▶ Quantité de contaminant mesurée X 100 / Quantité de contaminant déposée
- Méthodologie
 - ▶ Dépôt d'une quantité connue de produit
 - ▶ Immersion du chiffon dans le solvant
 - ▶ Analyse du solvant
- Utilisation du taux de rendement analytique
 - ▶ Si le taux de recouvrement est compris entre 50 et 70%, il est pris en compte dans le rendu des résultats
 - ▶ Par contre si ce taux est supérieur à 70% il sera considéré comme à 100% et ne sera pas pris en compte dans le calcul et le rendu des résultats.



- Transferts de procédé

- Revalidation des modes opératoires

- Lors du transfert de nouveaux produits
 - ▶ Récupérer les données de solubilité produit,
 - ▶ Récupérer les méthodes analytiques : CCM en priorité (mises au point lors du développement du produit)
 - ▶ Calcul du MACO (critère d'acceptation)
 - ▶ Re-évaluation de la PPP (plus petite production)
 - ▶ Essais de validation : 1 à 3 essais (complémentaires à la validation par classe) en fonction de l'appareillage, du produit, de la polyvalence et du mode opératoire utilisé.

- Revalidation des modes opératoires
 - ▶ Fréquence de revalidation : 1 à 3 ans. Fréquence définie en fonction du produit, de la fréquence de fabrication et polyvalence des équipements.
 - ▶ Vérifier la dégressivité et la validité du dernier lavage .
 - ▶ Prendre en priorité nouveaux produits.