

Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

Présentation club CCM du
05/06/2013



Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

- Objectif des nettoyages industriels.
 - Objectifs de la validation des nettoyages.
 - Choix de la stratégie.
 - Les spécifications.
 - Choix de la méthode analytique.
- 

Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

- Objectif des nettoyages industriels.
 - Eliminer les résidus de produits en fin de production.
 - Produits fabriqués / intermédiaires de synthèse / produits de dégradation.
 - Eviter toutes contaminations croisées.



Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

- Objectifs de la validation des nettoyages.
 - Apporter la preuve scientifique que les résidus sont bien éliminés.
 - Démontrer l'efficacité et la robustesse des procédés de nettoyages.
 - Maintenir la confiance des autorités.
 - La validation d'un procédé de nettoyage permet de diminuer le nombre de contrôles.

Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

➤ Choix de la stratégie.

- Définition de groupe d'appareils homothétiques.
- Définition du produit worst-case selon 2 critères:
 - Toxicité et Solubilité.
- Nettoyages en cascades.
 - Economie de solvants.
- Utilisation de solvants les moins toxiques et les moins polluants possible.
 - La majorité des nettoyages sont faits avec le l'éthanol, de l'acétone ou de l'acide acétique.

Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

➤ Choix de la stratégie.

- Un nettoyage est considéré valide après l'obtention de 3 essais consécutifs conformes sur le worst-case.
- Maintien d'un contrôle réduit pour vérifier qu'il n'y a pas de dérive.



Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

➤ Les spécifications.

- L'analyse d'un nettoyage est faite sur les 3 derniers rinçages.
 - Un nettoyage est déclaré conforme quand la teneur en résidu sur le dernier rinçage est inférieure à la spécification et que la dégressivité est constatée.



Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

➤ Les spécifications.

- Quantité maximum acceptable de produit A dans B → MACO. (Maximum Allowable Carry Over)
- $MACO = (DTJ_A \times TL_B) / (DTJ_B \times FS)$
 - DTJ_A = Dose Thérapeutique de A
 - TL_B = Taille mini du lot B
 - DTJ_B = Dose Thérapeutique de B
 - FS = Facteur de sécurité en fonction de la voie d'administration.
 - Orale, FS = 100.
 - Injectable, FS = 1000.
- Par sécurité, si un calcul de MACO est supérieur à 20ppm, nous appliquons par défaut une MACO max de 20ppm.
- 5ppm pour les équipements de finition.

Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

➤ Les spécifications.

- Quantité Acceptable (QA) dans les rinçages.
 - Le calcul du « QA » est fonction de la MACO, de la taille du lot de produit B (T) et du volume de rinçage (V).
 - $QA = MACO \times (T / V)$

Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

➤ Choix de la méthode analytique.

- Cahier des charges
 - Sensibilité:
 - La méthode doit déceler des traces de produit.
 - Spécificité:
 - La méthode doit permettre de différencier les espèces.
 - Rapidité:
 - Maintenir des temps de relance les plus courts possible.
 - Fiabilité:
 - Méthode analytique valide.

Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

➤ Choix de la méthode analytique.

- Notre choix s'est porté sur l'HPTLC.
 - Détection de traces sans concentrer les échantillons.
 - Nous avons validé le déposeur ATS4 pour des dépôts allant jusqu'à 320µl.
 - Le scanner nous permet de détecter à partir 0,01 µg de produit déposé.
 - Identification des espèces par leur Rf et leur spectre d'absorbance.

Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

➤ Choix de la méthode analytique.

- Notre choix s'est porté sur l'HPTCL.
 - Possibilité de faire 16 dépôts simultanés permet d'avoir le résultat de 12 échantillons en 1 heure environ.
 - L'automatisation des dépôts, du développement et de la lecture par scanner ont permis une validation aisée des méthodes analytiques



Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

➤ **MERCI**

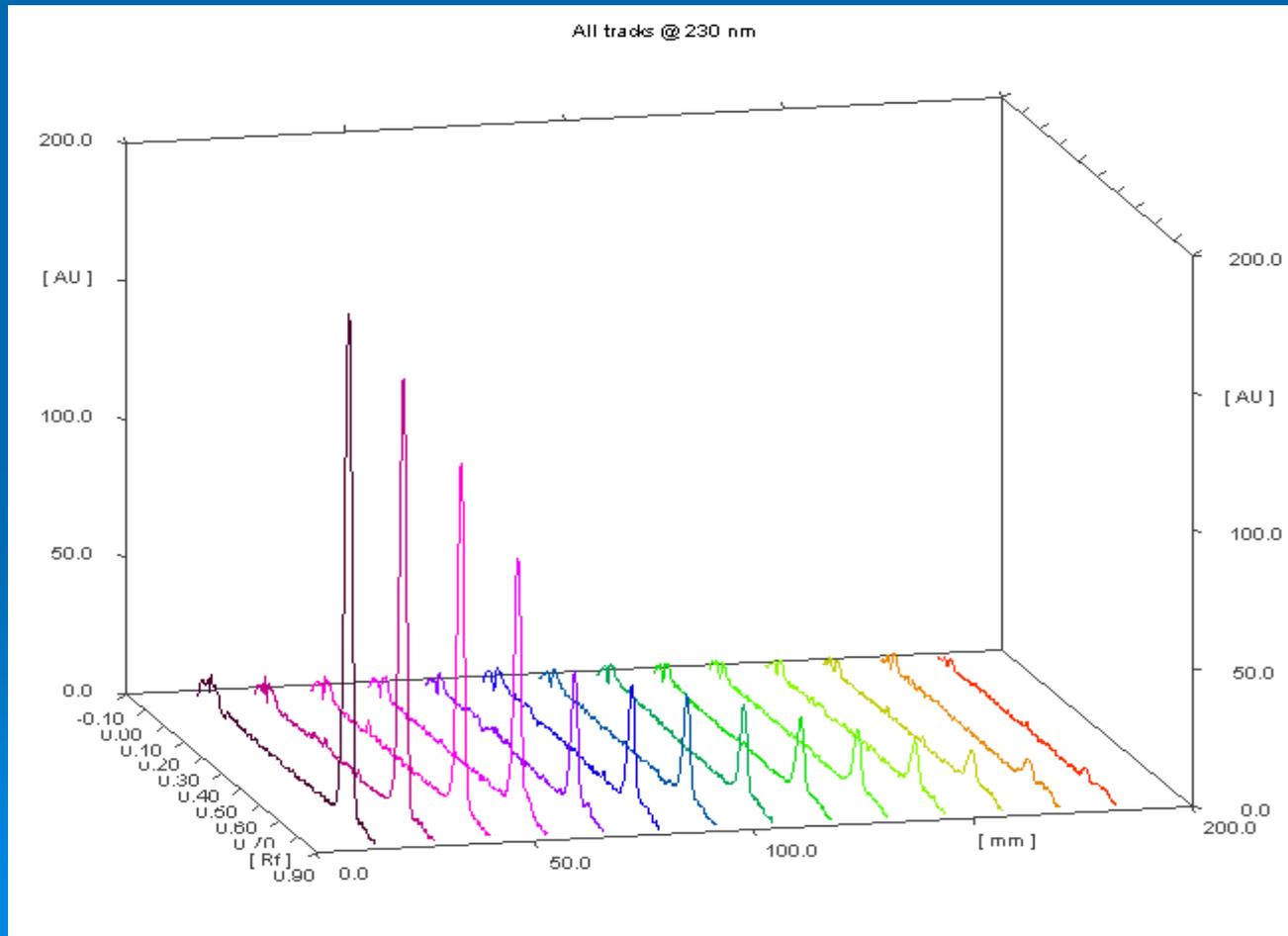
➤ Avez-vous des questions?

Fin



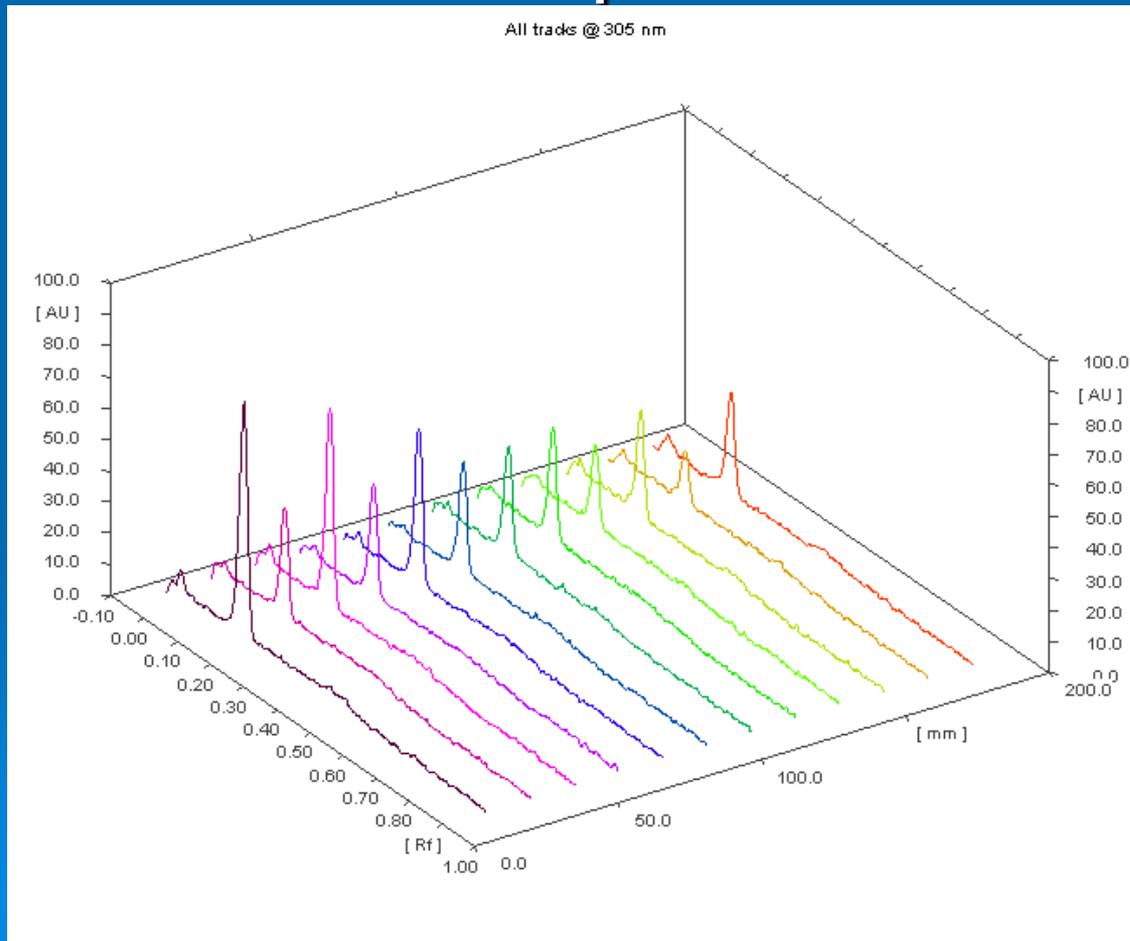
Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

➤ Seuil de détection:



Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

➤ Déviation et Répétabilité :



Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs

➤ Déviation:

- sdv = déviation entre chaque valeur mesurée et la

$$\text{sdv} = 100 \frac{\sqrt{\text{var}(y_c)}}{Y_c}$$

Avec : $\text{var}(y_c)$ = variance des valeurs mesurées par rapport à la courbe.

Y_c = moyenne des valeurs mesurées.

- Le sdv doit être inférieur à 10%.



Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs

➤ Répétabilité:

- Calcul du coefficient de variation:

$$CV = 100 \frac{\sqrt{\text{var}(x_c)}}{X_c}$$

Avec : $\text{var}(x_c)$ = variance des valeurs mesurées pour une même quantité déposée.

X_c = moyenne des valeurs mesurées pour une même quantité déposée.

- Le CV doit être inférieur à 10%.



Validation des Nettoyages Industriels en industrie de fabrication de Principes Actifs.

