

COMMENT INTEGRER LA NOTION DE CAMPAGNE DANS LA STRATEGIE DE VALIDATION DU NETTOYAGE ?

Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques.

Depuis 1946, la SFSTP est la société savante des acteurs français de l'industrie pharmaceutique qui s'unissent pour servir la filière avec un référentiel d'excellence.

La SFSTP produit des référentiels scientifiques, pratiques et opérationnels, répondant aux questions d'intérêt des professionnels de la filière pharmaceutique.

Laboratoires, Fournisseurs, acteurs de la recherche ou de l'enseignement, ils répondent collectivement aux problématiques de la filière et challenges à relever pour faire avancer la science.

Des solutions d'excellence qui allient une approche concrète et opérationnelle au plus haut niveau d'expertise.





Renforcer son expertise dans un cadre pluridisciplinaire et contribuer à construire les référentiels des sciences et pratiques pharmaceutiques

Commissions

Groupes de professionnels qui s'emploient à travailler sur des sujets spécifiques tels que la qualité, la réglementation et la sécurité dans l'industrie pharmaceutique. L'objectif des commissions consiste à rédiger une publication de référence à paraître dans la revue STP Pharma pratiques.

Sessions d'étude

Restitutions interactives des travaux de commission, avant leur parution dans la revue STP Pharma Pratiques.

Webinaires

Partage sur des sujets d'expertise.

Offre croisée avec Polepharma [Accès préférentiel](#)

Congrès Expertise

Webinaires - Teclabs





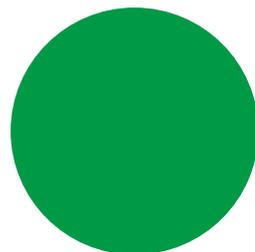
Renforcer son expertise dans un cadre pluridisciplinaire et contribuer à construire les référentiels des sciences et pratiques pharmaceutiques

Commissions en recrutement

- Exigences environnementales et microbiologiques pour la fabrication des dispositifs médicaux
- Stabilités : stockage et flux pharmaceutiques
- Design des études de stabilité
- Méthodes NGS (Next Generation Sequencing)

Commissions en cours

- Quality by Design Analytique 2 (AQbD2)
- Comment intégrer la notion de campagne dans la stratégie de validation de nettoyage ?
- Validation des méthodes bio-analytiques
- Analyse de risque concernant la présence de nitrosamines dans les médicaments à usage humain : méthodologie documentaire et technique pour répondre aux nouvelles exigences réglementaires
- ReUse de l'eau
- Culture Qualité VS Conformité BPx : évaluer, déployer et maintenir l'excellence qualité des activités pharmaceutiques
- Les audits Principes Actifs Pharmaceutiques : approche terrain



Stéphane CAPELLO

COPHACLEAN - Responsable support
technique et QHSE
Président session

COMMENT INTEGRER LA NOTION DE CAMPAGNE DANS LA STRATEGIE DE VALIDATION DE NETTOYAGE ?



Aurélie HERVY

EXPANSCIENCE – Chargé de Qualification-Validation



Christèle ZORNETTE

NORGINE – Responsable Qualification-Validation et
Métrologie



Emeline GILLET

MERCK – Responsable performance Formes sèches



Emmanuel DELETANG

CENEXI – Responsable AQ Système



Magali KESSELER

INNOTHERA - Responsable AQ Validation & Amélioration
Continue

1ère partie :

- Introduction / Contexte réglementaire
- Retour sur l'enquête préalable
- Définition de la campagne et prérequis
- Méthodologie proposée

Pause (15h00 - 15h30)

2nd partie :

- Mise en application/cas concrets
- Gestion de la transition
- Maintien du statut validé
- Conclusion

Questions / Réponses (16h30 - 17h00)



Stéphane CAPELLO

COPHACLEAN - Responsable support technique et QHSE

Introduction / Contexte réglementaire

Introduction

ANNEXE 15 des BPF §10.9. *"En cas de fabrication par campagne, l'incidence sur la nettoyabilité à la fin de la campagne doit être envisagée et la durée maximale d'une campagne (en temps et/ou nombre de lots) doit servir de base pour la validation du nettoyage."*

Problématiques / questionnements

- Qu'est-ce qu'une campagne de lots ? Comment la définir ?
- Quels paramètres de la campagne peuvent influencer la nettoyabilité ?
- Comment prendre en compte de manière efficiente ces paramètres en limitant le nombre d'essais de validation et de maintien de l'état validé ?

Objectifs de la commission

- Apporter une définition claire des paramètres qui composent une campagne de lots
- Identifier et évaluer ceux qui ont une incidence sur la nettoyabilité en fin de campagne
- Proposer une méthodologie et des outils d'aide à la décision pour définir l'approche « pire cas » (worst case) applicable à la stratégie de validation du nettoyage des équipements et du maintien de son état validé



Contexte Réglementaire

Le cadre réglementaire précise les exigences spécifiques applicables au travail de produits en campagne pour les industries pharmaceutiques et est défini au travers des BPF/GMP (Good Manufacturing Practices) :

- France (ANSM) : BPF (Annexe 15 : Qualification et Validation)
- Europe (EMA) : GMP / EUDRALEX vol. 4

Ces réglementations s'appuient sur différentes lignes directrices internationales telles que :

- Les guides ICH (International Conference of Harmonisation)
- Les lignes directrices de l'EMA (European Medicines Agency)





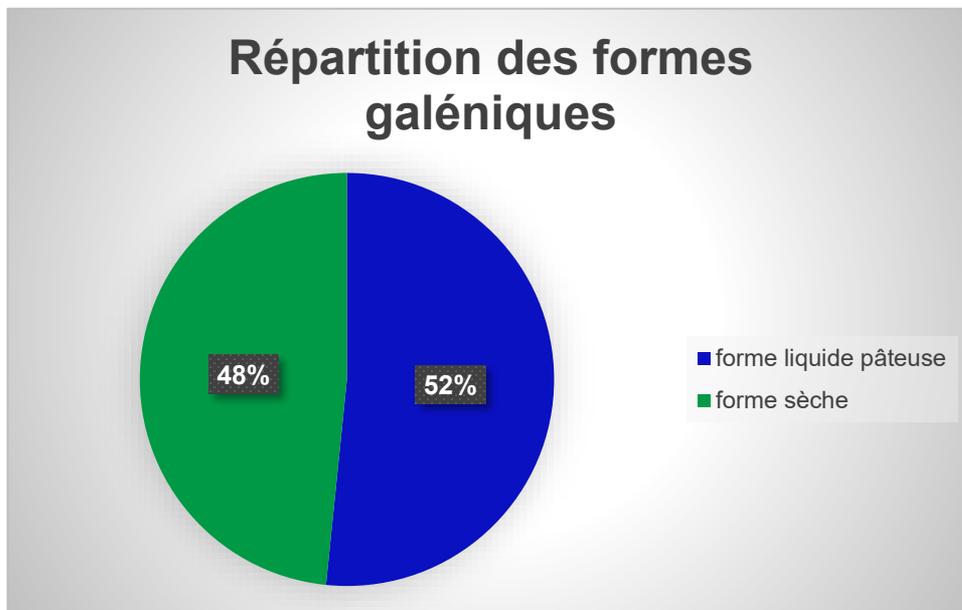
Emeline GILLET

MERCK – Responsable performance Formes sèches

Retour sur l'enquête préalable

Retour sur l'enquête préalable

Une enquête préalable a été réalisée à laquelle 18 entreprises ont répondu.



Toutes les formes galéniques sont concernées par les campagnes de lots

Les retours de l'enquête sont équilibrés entre les formes galéniques

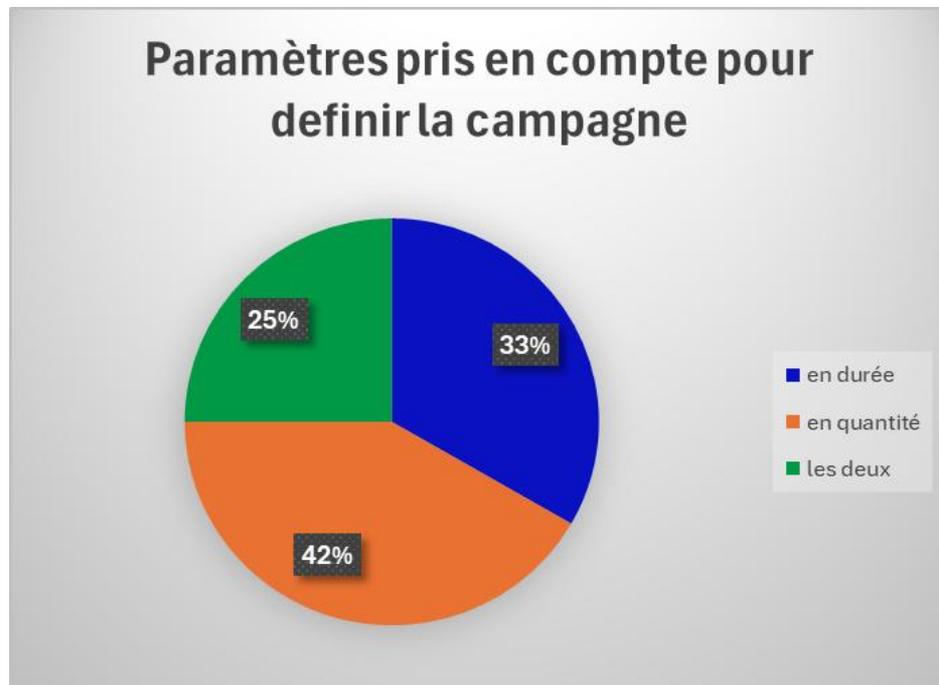
Nom des entreprises :

INNOTHERA
DELPHARM
IPS
CHAUVIN SA
THERMOFISCHER
BOEHRINGER INGELHEIM Santé
CHEMINEAU
MERCK
CENEXI
Laboratoires GRIMBERG
VETOQUINOL
INDICIA
AGUETTANT
BAILLY CREAT
IN2BONES
BOEHRINGER INGELHEIM Santé animale
ETHYPHARM
EXPANSCIENCE

Retour sur l'enquête préalable

Enquête – Formes sèches

En résumé

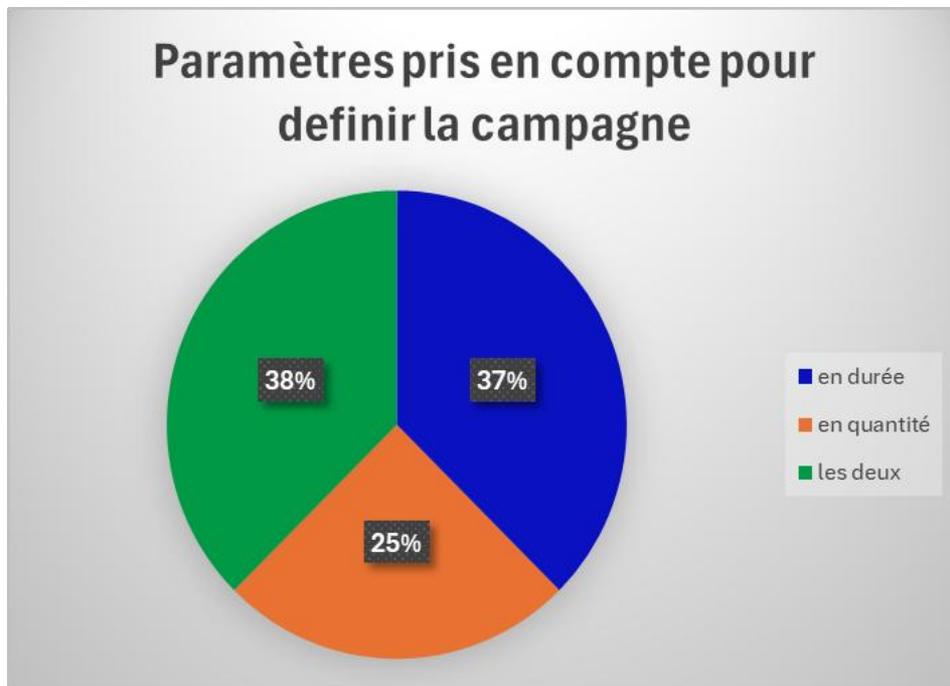


- 60 % travaillent en campagne.
- 50 % ont intégré la notion de campagne dans leur validation du nettoyage.
- La revalidation du procédé de nettoyage en cas d'augmentation de campagne ne semble pas systématique.
- Certains laboratoires se posent la question de l'intégration des paramètres de campagnes dans la sélection de leur worst case.
- La majorité des laboratoires ont en place des moyens de maîtrise de l'encrassement pendant les campagnes.

Retour sur l'enquête préalable

Enquête – Formes liquides et pâteuses

En résumé



- 60 % travaillent en campagne.
- 56 % ont intégré la notion de campagne dans leur validation du nettoyage.
- Il n'y a pas de tendance dans le choix de définir la campagne en durée, en quantité ou les 2.
- La revalidation du procédé de nettoyage en cas d'augmentation de campagne ne semble pas systématique.
- Certains laboratoires se posent la question de l'intégration des paramètres de campagnes dans la sélection de leur worst case.
- Peu de laboratoires ont mis en place des moyens de maîtrise de l'encrassement pendant les campagnes.

Conclusion de l'enquête

La validation du nettoyage (VN) est bien en place. Cependant, la notion de campagne dans la stratégie de VN n'est qu'en partie intégrée chez l'industriel pharma par rapport à notre panel.

Il semble que la gestion de campagne soit plus avancée en formes sèches que dans les autres formes galéniques.

Une attente des industriels est clairement identifiée afin de :

- Standardiser les pratiques pour l'intégration des paramètres de campagne de lots dans la sélection de leur worst case,
- Pouvoir évaluer les situations dans lesquelles une revalidation est nécessaire.

Retour sur l'enquête préalable & Objectifs de la commission

Les pratiques
actuelles

Validation initiale
d'un Worst Case
produit



Validation
complémentaire
d'un Worst Case
campagne



La proposition de
la commission

Une méthodologie
unique définissant
un Worst Case
global

Systeme unique
Worst Case unique
Validation unique

Double système
Double Worst Case
Double validation



Aurélie HERVY

EXPANSCIENCE – Chargé de Qualification-Validation

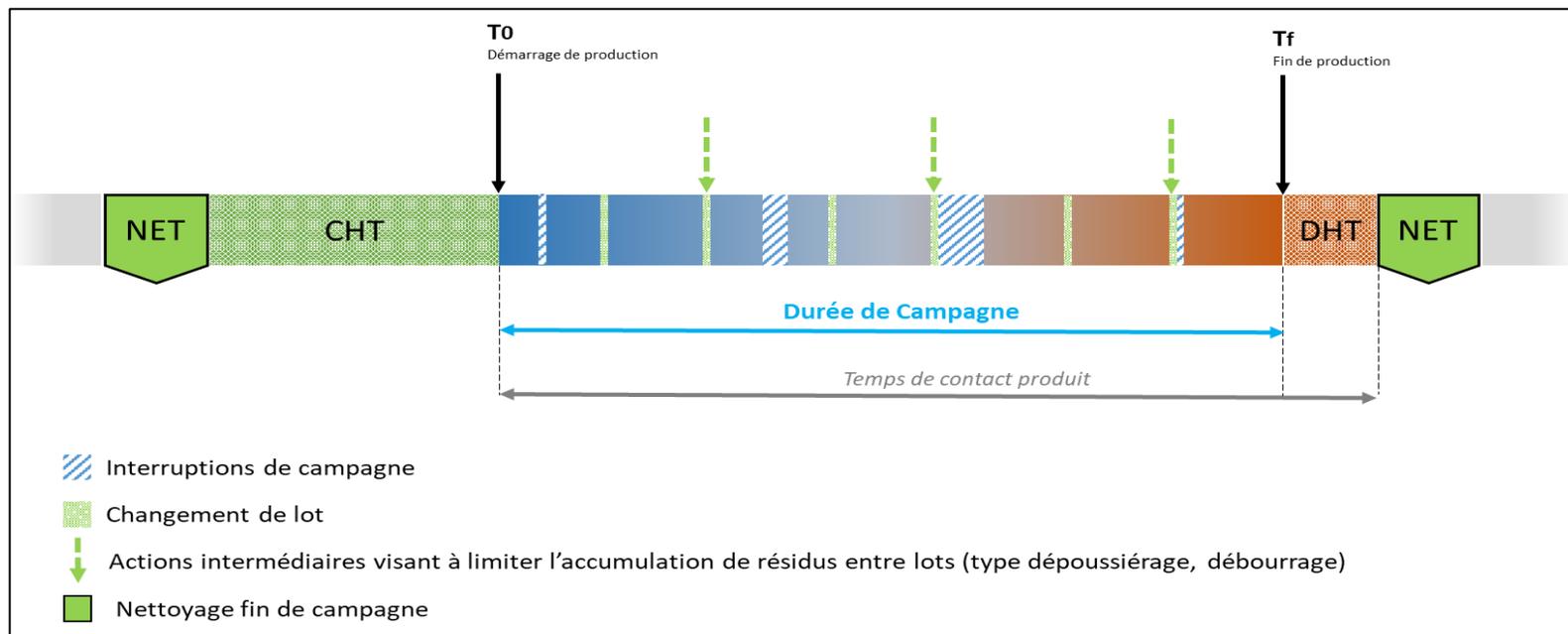
Définition de la campagne et prérequis

Définition générale d'une campagne

Enchaînement des lots d'un même produit entre 2 nettoyages. La campagne est définie par le nombre de lots et/ou la durée.

Paramètres d'une campagne

- **Quantité** : nombre de lots (en masse, volume, nombre d'unités produites)
- **Durée** : schéma ci-après



Prérequis à la fabrication en campagne

Les questions à se poser :

Quelles sont les caractéristiques physico-chimiques et microbiologiques des produits ?

Est-ce que le « design » de l'équipement permet de travailler en campagne ?

Une fois la décision prise de fabriquer en campagne :

Quelle est l'influence de la campagne sur la qualité des produits enchainés (Validation Procédé) ? *Hors scope de la commission SFSTP*

Quelle est l'influence de la campagne sur l'efficacité du nettoyage ?

Quels paramètres de campagne à utiliser pour la validation (quantité uniquement, durée uniquement ou durée et quantité) ?



Prérequis à la fabrication en campagne

Quels paramètres de campagne à utiliser pour la validation (quantité uniquement, durée uniquement ou quantité et durée) ?

Valider un seul des paramètres peut avoir un impact **potentiel** sur l'efficacité du nettoyage en routine mais peut tout de même être envisagé et argumenté sur la base des éléments suivants :

Validation de la Quantité uniquement	Produit peu sensible en microbiologie et impact faible du séchage des résidus sur le nettoyage
Validation de la Durée uniquement	Produit sensible en microbiologie et pas d'impact de la quantité de lot sur l'encrassement des équipements

Impact du travail en campagne

Quels sont les critères de la validation des procédés de nettoyage impactés au regard de la fabrication en campagne ?

Critères de validation	Critères impactés ?
Accumulation produit/principe actif	OUI
Produit de dégradation	OUI, si applicable
Agent de nettoyage	NON *
Microbiologie	OUI

* La quantité d'agent de nettoyage est associée plutôt à la méthode de nettoyage qu'aux paramètres de campagne.



Emmanuel DELETANG
CENEXI – Responsable AQ Système

Méthodologie proposée - Introduction & Présentation de la matrice

Méthodologie proposée - Introduction

Impacts possibles du travail en campagne sur l'efficacité du nettoyage

Paramètre de campagne	Résidus produit précédent ?	Propreté microbiologique ?
Quantité	Par effet cumulatif	Par effet cumulatif
Temps d'utilisation	Par risque d'adhérence des matières	Par risque de développement microbien
Temps d'arrêts	Par risque de séchage des résidus de produits	Par risque de développement microbien

- ➔ **Ces paramètres** doivent être utilisés pour réévaluer ou confirmer les besoins de validation en configuration de campagne via une **nouvelle matrice de cotation**.
- ➔ L'analyse met également en évidence l'intérêt de mettre en place des **outils de prévention / éléments de maîtrise** tels que le dépoussiérage (élimination des poudres) entre les lots et la limitation des temps d'arrêts (ils peuvent être déjà en place ou être amenés à évoluer dans le cadre de cet exercice)

Rappel du contexte réglementaire (BPF)

Critères de cotation historiques (maintenus dans l'annexe 15):

10.10. En cas d'utilisation d'une approche par le pire cas comme modèle de validation de nettoyage, une justification scientifique doit être fournie pour la sélection du pire cas, et l'incidence des nouveaux produits sur le site doit être évaluée. Les critères pour définir le pire cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique.

▪ **Solubilité :**

Selon les critères de la Pharmacopée Européenne (PE).

▪ **Nettoyabilité :**

Via la prise en compte de données d'évaluation des opérateurs, éventuellement par essais pailleuse.

▪ **Toxicité / activité :**

Via la prise en compte de la PDE et éventuellement de données toxicologiques et pharmacologiques historiques.

Extrait de l'annexe 15 concernant la fabrication par campagne

10.9. En cas de fabrication par campagne, l'incidence sur la nettoyabilité à la fin de la campagne doit être envisagée et la durée maximale d'une campagne (en temps et/ou nombre de lots) doit servir de base pour la validation du nettoyage.

- ➔ **Le travail va être de faire évoluer l'évaluation de la nettoyabilité pour y intégrer les paramètres de campagne (dans cette approche les critères de cotation historiques peuvent être maintenus)**

Méthodologie proposée – Nouvelle matrice de cotation

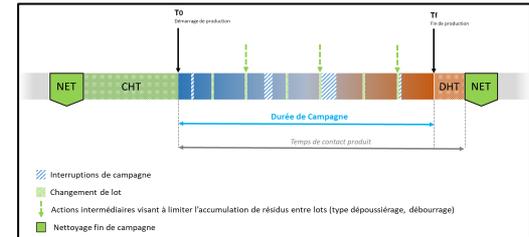
Focus sur les nouveaux paramètres à prendre en compte dans la nouvelle matrice :

Paramètres de campagne :

- **Quantité** : exprimée initialement en nombre de lot mais à traduire en kg, litres ou unités pour pouvoir comparer les produits entre eux.
- **Durée (temps d'utilisation et temps d'arrêts)** : exprimés généralement en jours.

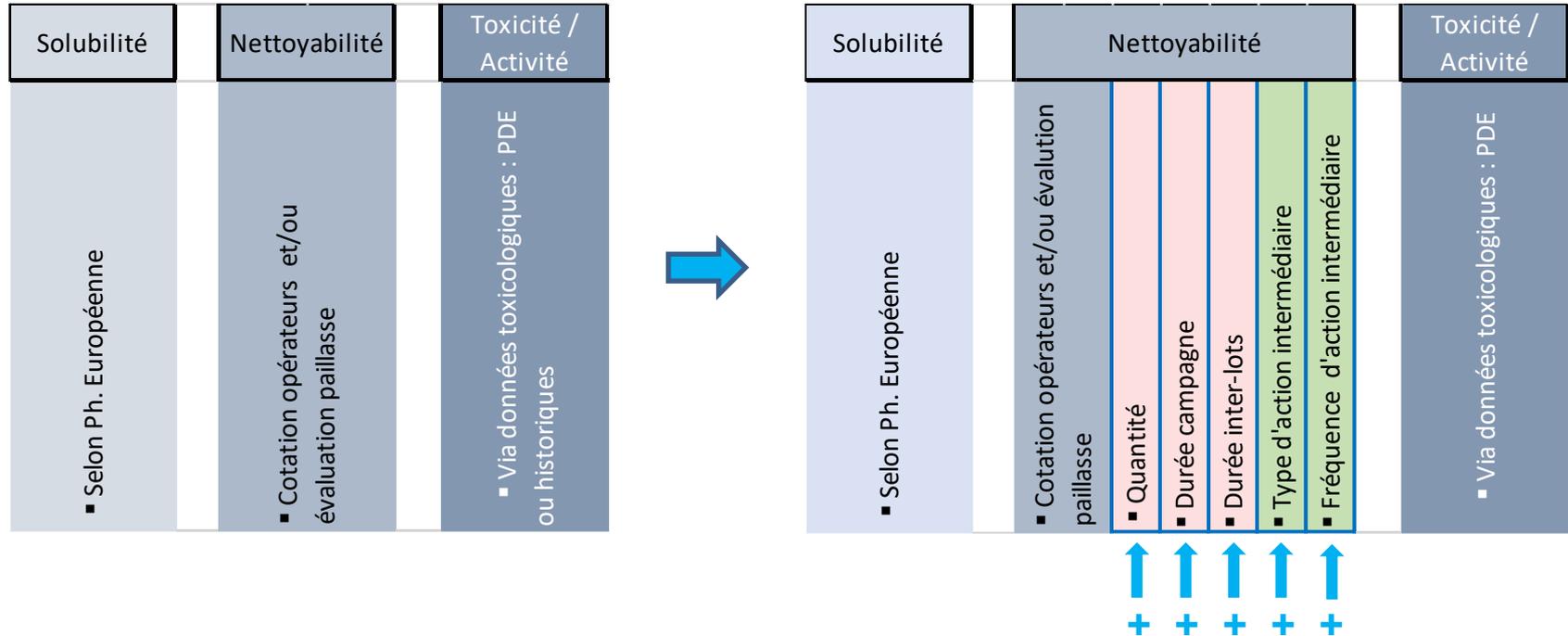
Éléments de maîtrise :

- **Types d'actions intermédiaires** : opérations d'élimination des produits entre les lots, souvent par dépoussiérage / aspiration / essuyage / rinçage.
- **Périodicité** : quand interviennent les actions intermédiaires ? Entre chaque lot ? Tous les x lots ? Fin de semaine ? Tous les x jours ?



Méthodologie proposée – Nouvelle matrice de cotation

Intégration dans la matrice de cotation initiale :



➔ Impact de la cotation de la nettoyabilité mais maintien des paramètres généraux de cotation de la matrice initiale

Méthodologie proposée – Nouvelle matrice de cotation

Modélisation – Etape 1 : Cotation des paramètres individuels : exemple sur 4 tranches

Critères matrice		Niveaux de cotation			
		1	2	3	4
Solubilité	- Selon PE	<i>Très soluble</i>	<i>Soluble</i>	<i>Peu soluble</i>	<i>Insoluble</i>
Nettoyabilité	- Cotation opérateur et/ou paillasse	<i>Très facile à nettoyer</i>	<i>Facile à nettoyer</i>	<i>Difficile à nettoyer</i>	<i>Très difficile à nettoyer</i>
	(+) Quantité maximum / campagne	<i>< 200 kg</i>	<i>201 kg < X < 400 kg</i>	<i>401 kg < X < 600 kg</i>	<i>> 600 kg</i>
	(+) Durée totale / campagne	<i>< 2 jours</i>	<i>3 à 15 jours</i>	<i>16 à 30 jours</i>	<i>> 30 jours</i>
	(+) Temps d'arrêts inter-lots	<i>< 1 jour</i>	<i>1 à 2 jours</i>	<i>3 à 5 jours</i>	<i>6 à 10 jours</i>
	(+) Type d'action intermédiaire	<i>Rinçage à l'eau</i>	<i>Essuyage manuel</i>	<i>Aspiration</i>	<i>Aucun</i>
	(+) Fréquence d'action intermédiaire	<i>Entre chaque lot</i>	<i>Tous les 2 à 5 lots</i>	<i>Tous les 6 à 10 lots</i>	<i>Aucun</i>
Toxicité/Activité	- Via PDE	<i>Très peu toxique / actif</i>	<i>Peu toxique / actif</i>	<i>Toxique / actif</i>	<i>Très toxique / actif</i>

Paramètres de campagne

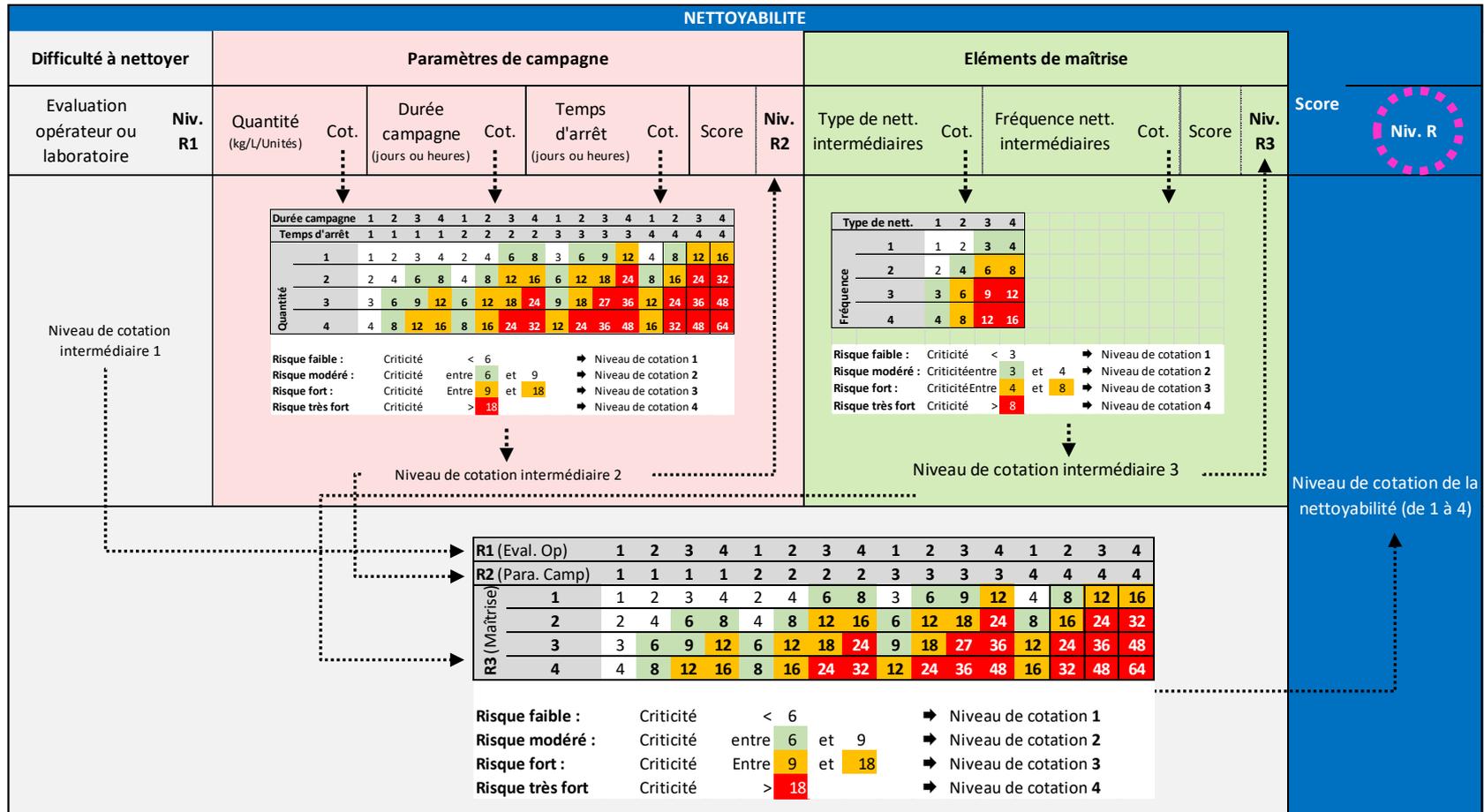
Éléments de maîtrise

Remarques :

Données de cotation à titre indicatif sans pondération (à justifier si nécessaire comme pour les approches historiques)

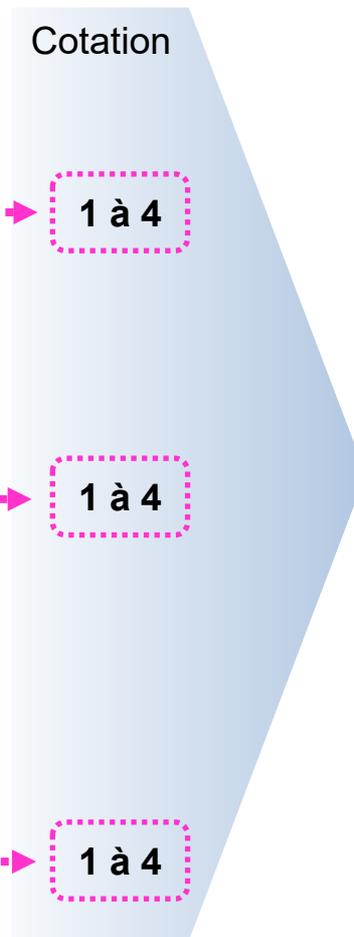
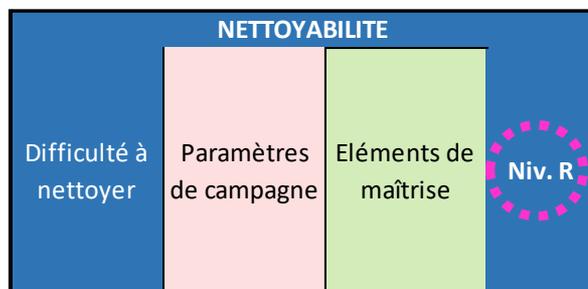
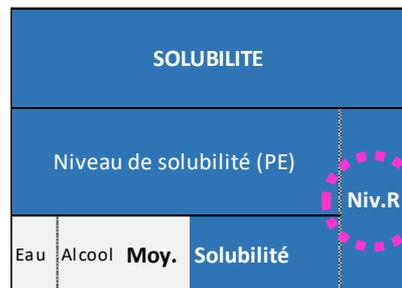
Méthodologie proposée – Nouvelle matrice de cotation

Modélisation – Etape 2 : Cotation de la nettoyabilité par niveaux intermédiaires



Méthodologie proposée – Nouvelle matrice de cotation

Modélisation – Etape 3 : Cotation des critères historiques (sans pondération)



Maintien des paramètres historiques Solubilité, Nettoyabilité et Toxicité au même niveau de cotation via la nouvelle matrice

Méthodologie proposée – Prise en compte d'impacts Microbiologiques spécifiques

Dans le cas de connaissance de produit **sensible au développement microbien**, ou lorsque l'environnement ou les paramètres process de fabrication présentent un risque, il peut être pertinent d'intégrer des **paramètres spécifiques** permettant d'identifier un produit **worst case microbiologique**.

➔ Proposition d'une approche matricielle 'spécifique microbio' en 2 étapes :

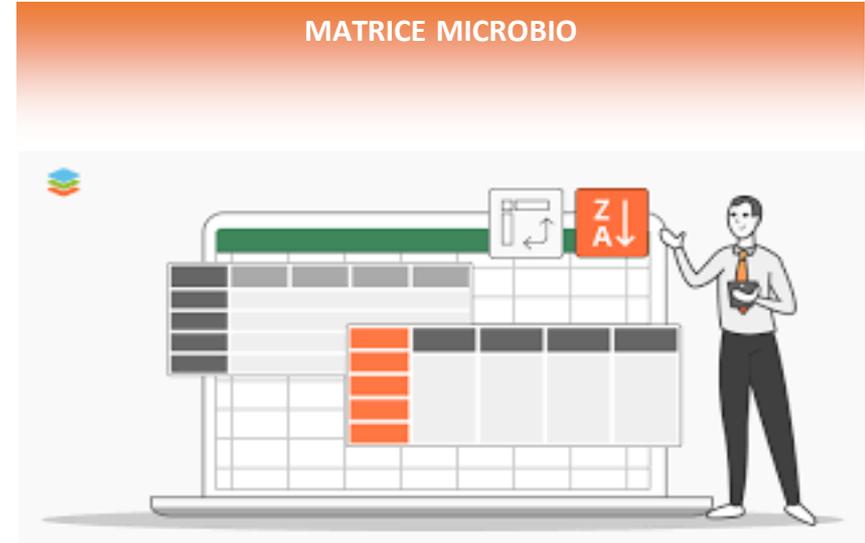
Etape 1 : évaluation des paramètres existants pour la nouvelle matrice (confirmés / non confirmés)

Etape 2 : identification de paramètres additionnels liés au risque microbiologique



Méthodologie proposée – Prise en compte des impacts Microbiologiques

Paramètres retenus de la nouvelle matrice	Solubilité	Via données PE	✓	→
		Evaluation opérateur	✓	→
	Nettoyabilité	Quantité	✓	→
		Durée	✓	→
		Temps d'arrêt	✓	→
		Type de nettoyages intermédiaires	✓	→
		Périodicité nettoyages intermédiaires	✓	→
		Toxicité	Via PDE	✗
Paramètre(s) additionnel(s) pouvant impacter la charge en fin de campagne	Milieu	Milieu / environnement pouvant favoriser le développement Microbio	✓	→



Exemples de paramètres 'Milieu':

- . Risques liés au process : mise en œuvre d'un process humide (ex : Granulation humide)
- . Risques liés aux matières : mise en œuvre de matières et/ou produit sensible à la charge microbologique
- . Risques liés au milieu (conditions environnementales du local) : travail dans des conditions d'humidité / températures spécifiques

Méthodologie proposée – En résumé

La campagne influe sur le risque de contamination chimique et microbiologique et donc potentiellement sur l'efficacité du nettoyage :

- ➔ 1 matrice révisée pour prendre en compte les paramètres de campagne en conservant la méthodologie de cotation historique (solubilité - Nettoyabilité – Toxicité/Activité)
- ➔ L'intégration des outils de prévention / éléments de maîtrise dans la matrice révisée
- ➔ 1 proposition de matrice Microbio spécifique

Objectifs :

- ➔ Confirmer ou identifier les nouvelles situations 'Worst case' pour mener les validations des nettoyages dans une configuration en campagne.
- ➔ Pouvoir prendre en compte plus facilement les changements et identifier les besoins de 'revalidation' ou 'contrôle / vérification'.



Pause



Magali KESSELER
Responsable AQ Validation

Méthodologie proposée - Mise en application

Méthodologie proposée – Introduction à la mise en application

Approches pour la prise en compte des critères dans la stratégie "pire cas"

Dans le cadre des exercices de validation du nettoyage, plusieurs approches sont utilisées pour intégrer les quatre critères requis par les BPF. Deux méthodes principales se distinguent :

1. Utilisation d'une matrice de criticité

Création d'une matrice avec 3 critères (solubilité, nettoyabilité, toxicité/activité) et chaque critère est coté en fonction de sa criticité, avec ou sans pondération.

Le scénario "pire cas" est défini comme :

- **Le produit présentant le score global le plus élevé** (calculé par addition ou multiplication des cotations)
- **Le critère d'acceptation** repose sur la **PDE** (Permitted Daily Exposure) de ce **même produit**.

Produits	SOLUBILITE		NETTOYABILITE		TOXICITE/ACTIVITE		Worst Case Score Total
	Niveau de solubilité (PE)	Niv.R	Eval.	Opérateurs	Niveau de toxicité	Niv.R	
A	Peu soluble	3	Difficile	3	Toxique	3	27
B	Peu soluble	3	Difficile	3	Peu toxique	2	18
C	Soluble	2	Facile	2	Toxique	3	12
D	Insoluble	4	Très difficile	4	Très toxique	4	64
E	Peu soluble	3	Facile	2	Toxique	3	18
F	Insoluble	4	Facile	2	Très peu toxique	1	8

2. Utilisation d'une matrice ciblant la solubilité et la nettoyabilité

Seuls les paramètres de **solubilité** et de **nettoyabilité** sont cotés.

Le scénario "pire cas" correspond au :

- **Produit avec le score le plus élevé** (calculé par addition ou multiplication des cotations)
- **Le critère d'acceptation** repose sur la **PDE** (Permitted Daily Exposure) du **produit le plus toxique et/ou le plus actif**

Produits	SOLUBILITE		NETTOYABILITE		Worst Case Score Total	TOXICITE	
	Niveau de solubilité (PE)	Niv.R	Eval. Opérateurs	Niv. R		Niveau de toxicité	Niv.R
			Nettoyabilité				
A	Peu soluble	3	Difficile	3	9	Toxique	3
B	Peu soluble	3	Difficile	3	9	Peu toxique	2
C	Soluble	2	Facile	2	4	Toxique	3
D	Insoluble	4	Très difficile	4	16	Très toxique	4
E	Peu soluble	3	Facile	2	6	Toxique	3
F	Insoluble	4	Facile	2	8	Très peu toxique	1

Position de la commission

Bien que les deux méthodes permettent de satisfaire les exigences des BPF, le **choix retenu par la commission** s'est porté sur la présentation de la matrice selon la **2^{ème} approche**.



Produits	SOLUBILITE		NETTOYABILITE		Worst Case	TOXICITE	
	Niveau de solubilité (PE)	Niv.R	Eval. Opérateurs	Niv. R	Score Total	Niveau de toxicité	Niv.R
A	Peu soluble	3	Difficile			3	9
B	Peu soluble	3	Difficile	3	9	Peu toxique	2
C	Soluble	2	Facile	2	4	Toxique	3
D	Insoluble	4	Très difficile	4	16	Très toxique	4
E	Peu soluble	3	Facile	2	6	Toxique	3
F	Insoluble	4	Facile	2	8	Très peu toxique	1

cas présenté : Mélangeur de poudres sèches, passant 6 produits différents

Objectif : Évaluer spécifiquement l'impact des campagnes de lots sur la nettoyabilité, sans remettre en question la façon dont les industriels intègrent la toxicité et l'effet thérapeutique dans leur propre stratégie de détermination du "pire cas".

Méthodologie proposée - Mise en application

CAS 1 : Intégration des paramètres de campagne sans éléments de maîtrise associés

SOLUBILITE		NETTOYABILITE											Worst Case	
		Eval. Opérateurs		Paramètres impactant la nettoyabilité							Score	Niv.R		
Produits	Niveau de solubilité (PE)	Niv.R	Nettoyabilité	Niv. R1	Quantité maxi (kg)	Cot.	Durée campagne max (jours)	Cot.	Durée inter-lots cumulée (jours)	Cot.			Niv. R2	Score
	A	Peu soluble	3	Difficile	3	> 15 000	4	16 à 31	3	6 à 10	4	4	12	3
B	Peu soluble	3	Difficile	3	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	3 à 5	3	3	9	2	6
C	Soluble	2	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	2	1	2
D	Insoluble	4	Très difficile	4	< 5 000	1	< 2	1	< 1	1	1	4	1	4
E	Peu soluble	3	Facile	2	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	1 à 2	2	2	4	1	3
F	Insoluble	4	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	2	1	4



Produit A devient Worst Case

CAS 2 : intégration des paramètres de campagne avec prise en compte des éléments de maîtrise

SOLUBILITE			NETTOYABILITE														Worst Case		
Produits	Niveau de solubilité (PE)	Niv.R	Eval. Opérateurs		Paramètres impactant la nettoyabilité						Éléments de maîtrise				Score	Niv.R	Score Total		
			Nettoyabilité	Niv. R1	Quantité maxi (Kg)	Cot.	Durée campagne max (jours)	Cot.	Durée inter-lots cumulée (jours)	Cot.	Niv. R2	Type d'actions intermédiaires	Cot.	Fréquence d'actions intermédiaires				Cot.	Niv. R3
A	Peu soluble	3	Difficile	3	> 15 000	4	16 à 31	3	6 à 10	4	4	Essuyage manuel	2	Entre chaque lot	1	1	12	3	9
B	Peu soluble	3	Difficile	3	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	3 à 5	3	3	Essuyage manuel	2	Entre chaque lot	1	1	9	2	6
C	Soluble	2	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	8	2	4
D	Insoluble	4	Très difficile	4	< 5 000	1	< 2	1	< 1	1	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	16	3	12
E	Peu soluble	3	Facile	2	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	1 à 2	2	2	Pas d'action	4	Aucun	4	4	16	3	9
F	Insoluble	4	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	8	2	8

➡ Produit D redevient Worst Case

CAS 3 : Cas 2 + Intégration d'un nouveau produit

Produits	SOLUBILITE		NETTOYABILITE															Worst Case	
	Niveau de solubilité (PE)	Niv.R	Eval. Opérateurs		Paramètres impactant la nettoyabilité						Eléments de maîtrise					Score	Niv.R		Score Total
			Nettoyabilité	Niv. R1	Quantité maxi (kg)	Cot.	Durée campagne max (jours)	Cot.	Durée inter-lots cumulée (jours)	Cot.	Niv. R2	Type d'actions intermédiaires	Cot.	Fréquence d'actions intermédiaires	Cot.				
A	Peu soluble	3	Difficile	3	> 15 000	4	16 à 31	3	6 à 10	4	4	Essuyage manuel	2	Entre chaque lot	1	1	12	3	9
B	Peu soluble	3	Difficile	3	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	3 à 5	3	3	Essuyage manuel	2	Entre chaque lot	1	1	9	2	6
C	Soluble	2	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	8	2	4
D	Insoluble	4	Très difficile	4	< 5 000	1	< 2	1	< 1	1	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	16	3	12
E	Peu soluble	3	Facile	2	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	1 à 2	2	2	Pas d'action	4	Aucun	4	4	16	3	9
F	Insoluble	4	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	8	2	8
G	Peu soluble	3	Difficile	3	< 5 000	1	< 2	1	< 1	1	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	12	3	9

Ajout du produit G : nettoyabilité difficile, peu soluble.

Ce nouveau produit est fabriqué au début de son intégration par 2 lots.

 Produit D reste Worst Case

CAS 4 : Cas 3 + Augmentation de la campagne du nouveau produit

Produits	SOLUBILITE		NETTOYABILITE																Worst Case
	Niveau de solubilité (PE)	Niv.R	Eval. Opérateurs		Paramètres impactant la nettoyabilité						Eléments de maîtrise						Score	Niv.R	Score Total
			Nettoyabilité	Niv. R1	Quantité maxi (kg)	Cot.	Durée campagne max (jours)	Cot.	Durée inter-lots cumulée (jours)	Cot.	Niv. R2	Type d'actions intermédiaires	Cot.	Fréquence d'actions intermédiaires	Cot.	Niv. R3			
A	Peu soluble	3	Difficile	3	> 15 000	4	16 à 31	3	6 à 10	4	4	Essuyage manuel	2	Entre chaque lot	1	1	12	3	9
B	Peu soluble	3	Difficile	3	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	3 à 5	3	3	Essuyage manuel	2	Entre chaque lot	1	1	9	2	6
C	Soluble	2	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	8	2	4
D	Insoluble	4	Très difficile	4	< 5 000	1	< 2	1	< 1	1	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	16	3	12
E	Peu soluble	3	Facile	2	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	1 à 2	2	2	Pas d'action	4	Aucun	4	4	16	3	9
F	Insoluble	4	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	8	2	8
G	Peu soluble	3	Difficile	3	> 15 000	4	16 à 31	3	6 à 10	4	4	Pas d'action	4	Aucun	4	4	48	4	12

Le produit G est maintenant fabriqué en campagne de plus de 3 semaines incluant 3 week-ends, pour autant aucun élément de maîtrise n'a été mis en place au cours de la campagne.



Produit G devient Worst Case du fait de son score en nettoyabilité



Emmanuel DELETANG
CENEXI – Responsable AQ Système

Méthodologie proposée - Application complémentaire : Worst Case microbiologie

Méthodologie proposée – Application d'une matrice Microbio spécifique

Prise en compte des risques microbiologiques spécifiques (pour les produits qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque) :

A comporte une étape de chauffage en milieu aqueux ➔ 1 facteur de risque

D est travaillé en granulation humide et est composé de matières naturelles ➔ 2 facteurs de risque

Produits	SOLUBILITE		NETTOYABILITE																	MILIEU (Microbiologie)	Worst Case Microbio						
	Niveau de solubilité (PE)	Niv.R	Difficulté à nettoyer			Paramètres de campagne								Éléments de maîtrise							Score mpact	Paramètres sensibles pouvant favoriser la contamination microbienne :	Score Total	Classement			
			Res.	Niveau	Niv. R1	Quantité (kg/L/Unités)			Durée campagne (jours ou heures)		Temps d'arrêt (jours ou heures)			Score		Niv. R2	Type de nett. intermédiaires	Fréquence nett. intermédiaires							Score		Niv. R3
Solubilité				UO	Nb lots	Qté																					
A	Peu soluble	3	2,2	Facile	2	100	4	400	2	4 à 10	2	3 à 5	3	12	3	Rinçage à l'eau	1	Entre chaque lot	1	1	1	6	2	1 facteur de risque	2	12	3
B	Peu soluble	3	2,4	Facile	2	63	6	378	2	< 3	1	3 à 5	3	6	2	Pas de nettoyage	4	Entre chaque lot	1	4	3	12	3	Aucun facteur de risque	1	9	4
C	Soluble	2	3,3	Difficile	3	75	5	375	2	4 à 10	2	3 à 5	3	12	3	Pas de nettoyage	4	Aucun	4	16	4	36	4	Aucun facteur de risque	1	8	5
D	Insoluble	4	3	Difficile	3	75	5	375	2	4 à 10	2	3 à 5	3	12	3	Essuyage manuel	3	Aucun	4	12	4	36	3	2 facteurs de risque	3	36	1
E	Peu soluble	3	2	Facile	2	20	4	80	1	4 à 10	2	3 à 5	3	6	2	Essuyage manuel	3	Entre chaque lot	1	3	2	8	2	Aucun facteur de risque	1	6	6
F	Insoluble	4	2	Facile	2	20	4	80	1	4 à 10	2	3 à 5	3	6	2	Pas de nettoyage	4	Aucun	4	16	4	16	4	Aucun facteur de risque	1	16	2

➔ La matrice met en évidence une situation Pire cas microbio pour le produit D : validation spécifique Microbio à envisager sur ce produit.

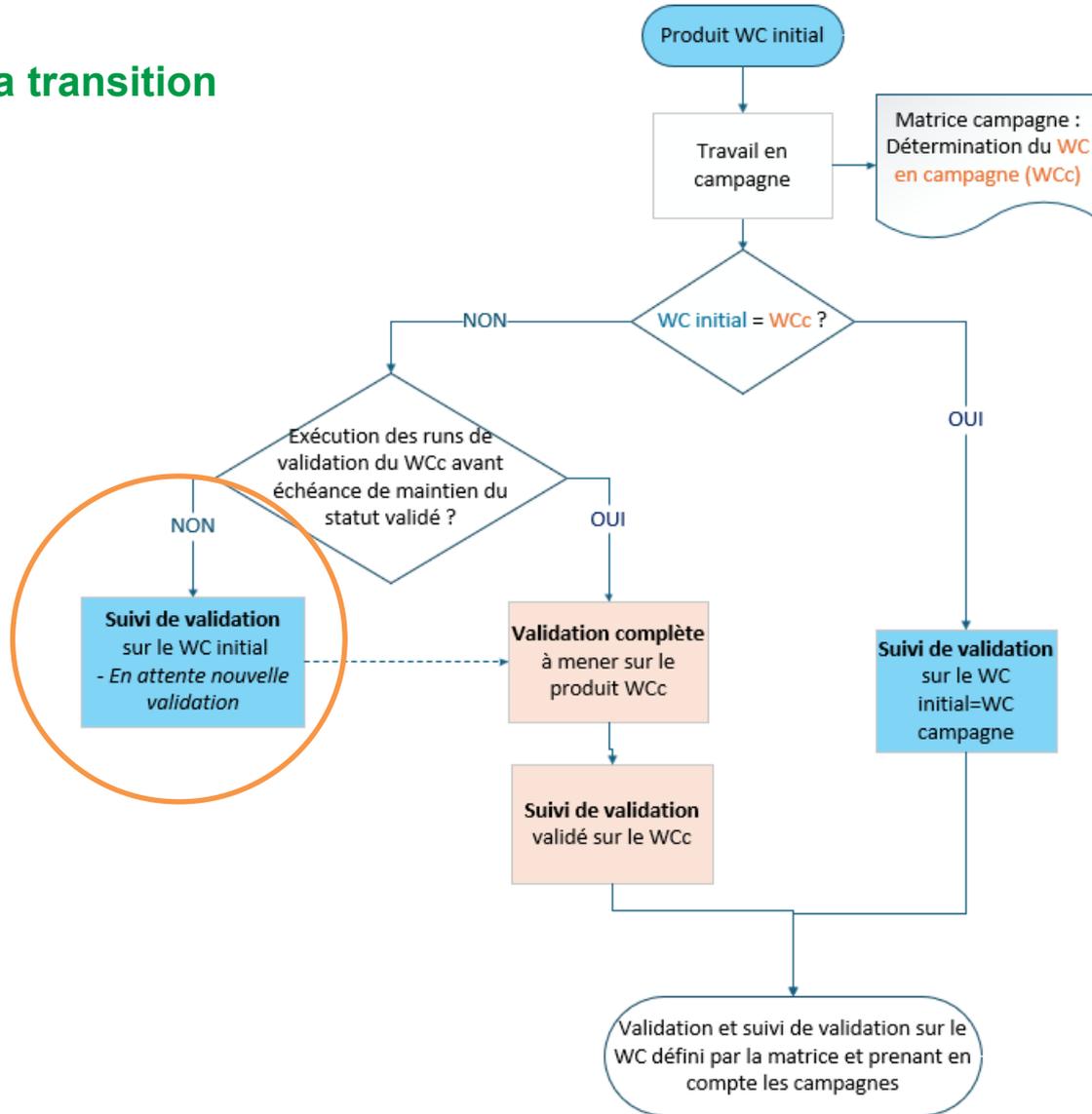


Christèle ZORNETTE

NORGINE – Responsable Qualification-Validation et Métrologie

Gestion de la transition

Gestion de la transition

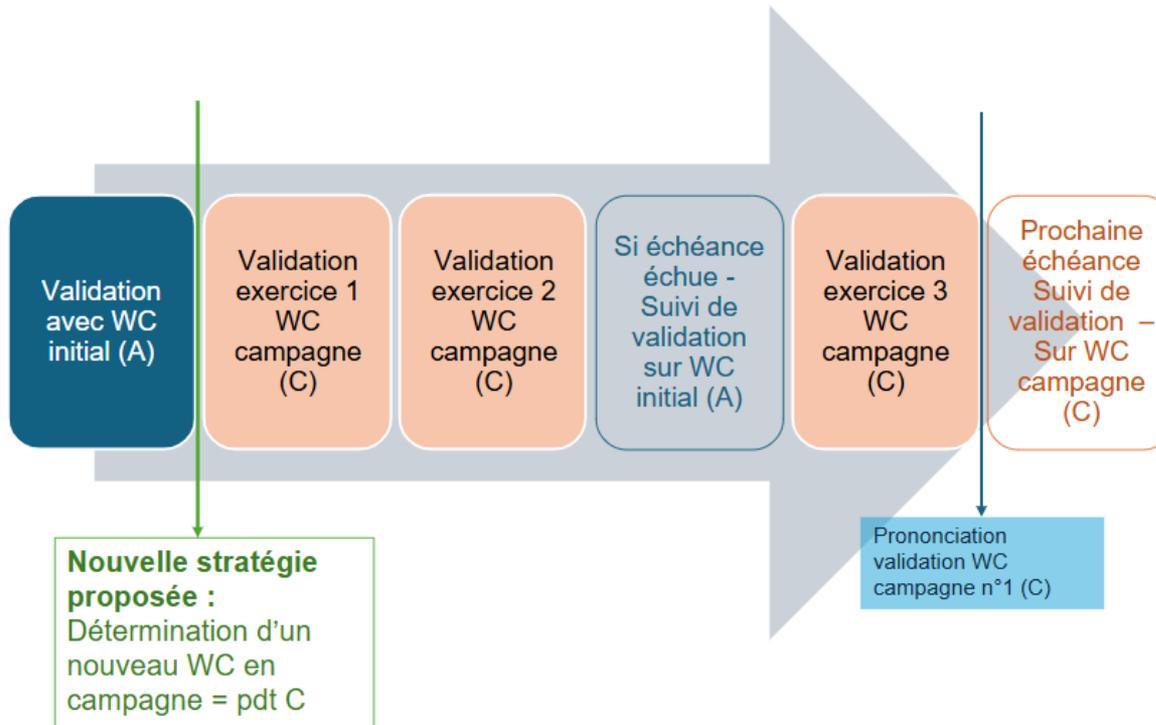


Gestion de la transition

Exemple 1

Changement du WC en campagne et exécution des runs de validation **APRES** l'échéance du maintien du statut validé.

Ordre des Worst Case	Stratégie en place	Nouvelle stratégie proposée
WC1	A	C
WC2	B	A
WC3	C	B

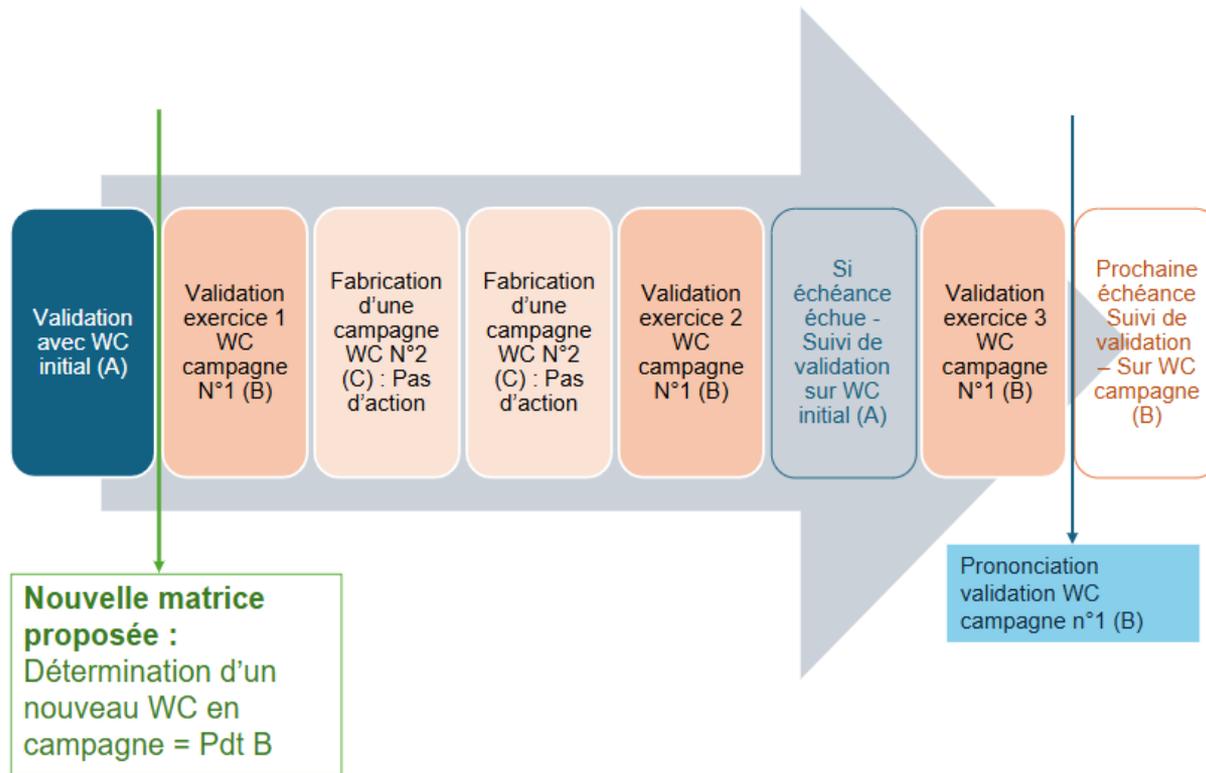


Gestion de la transition

Exemple 2

Changement du WC en campagne et exécution des runs de validation **APRES** l'échéance du maintien du statut validé.

Et WC initial passe 2 niveaux en dessous du nouveau WC



Ordre des Worst Case	Stratégie en place	Nouvelle stratégie proposée
WC1	A	B
WC2	B	C
WC3	C	A

WC initial devient 3^{ème} WC selon nouvelle stratégie => Validation à mener sur le nouveau WC1 tout en maintenant le statut validé sur le WC initial



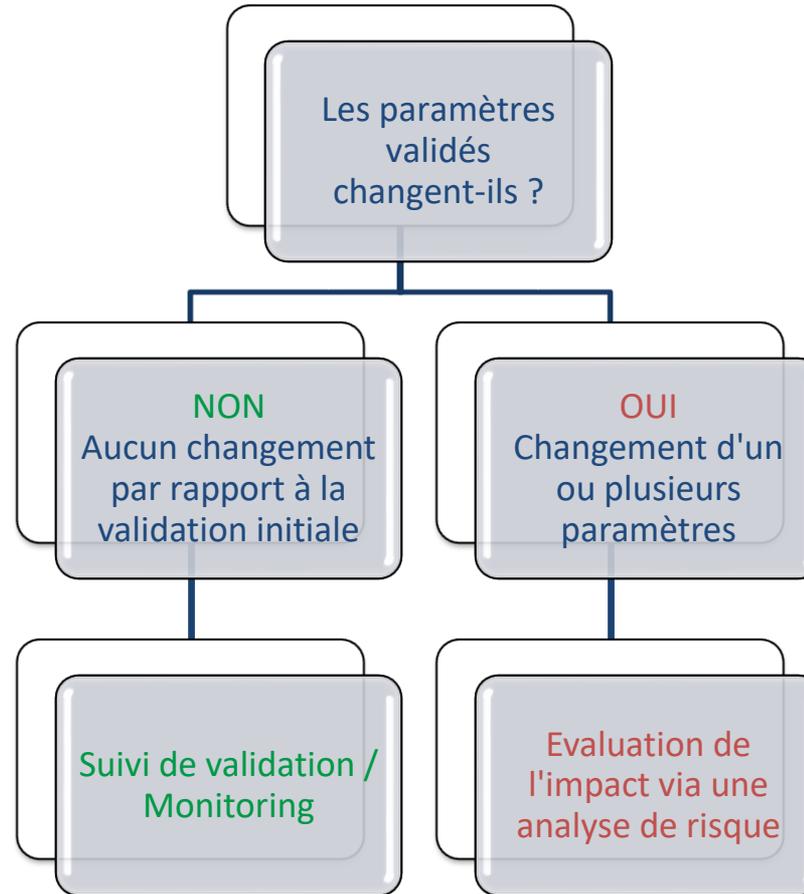
Emeline GILLET

MERCK – Responsable performance Formes sèches

Maintien du statut validé

- Suivi de validation/Monitoring
- Gestion des changements

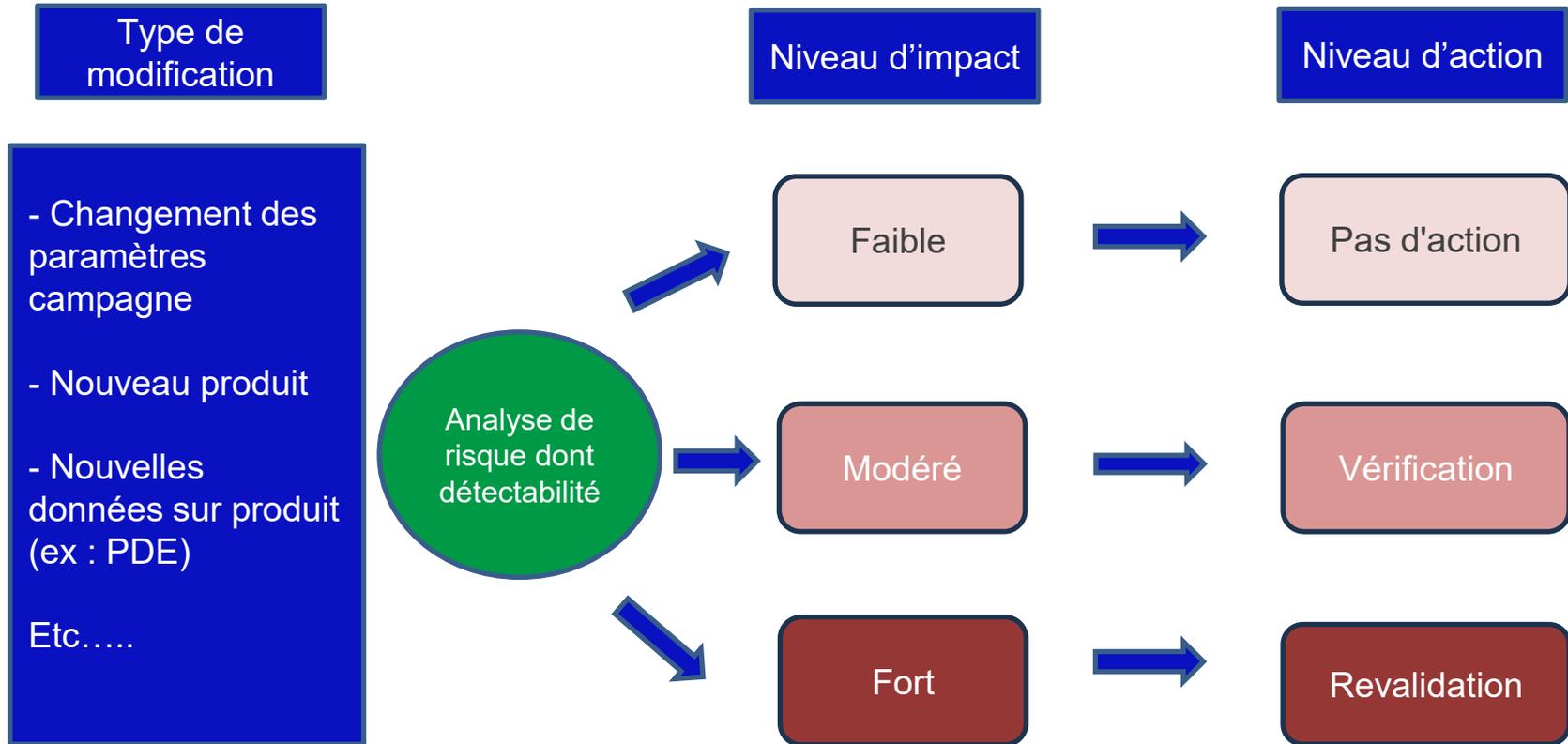
Maintien du statut validé



=> Dans les conditions de validation initiale (durée et/ou quantité, DHT, ...)

Maintien du statut validé - Gestion des changements

Une analyse de risque sera réalisée en intégrant les critères ci-dessous :



Maintien du statut validé - Gestion des changements

Reprise du cas 3 : Intégration d'un nouveau produit

Produits	SOLUBILITE		NETTOYABILITE															Worst Case	
	Niveau de solubilité (PE)	Niv.R	Eval. Opérateurs		Paramètres impactant la nettoyabilité						Éléments de maîtrise					Score	Niv.R		Score Total
			Nettoyabilité	Niv. R1	Quantité maxi (lots/kg/L/Unités)	Cot.	Durée campagne max (jours ou heures)	Cot.	Durée inter-lots cumulée (jours ou heures)	Cot.	Niv. R2	Type d'actions intermédiaires	Cot.	Fréquence d'actions intermédiaires	Cot.				
A	Peu soluble	3	Difficile	3	> 15 000	4	16 à 31	3	6 à 10	4	4	Essuyage manuel	2	Entre chaque lot	1	1	12	3	9
B	Peu soluble	3	Difficile	3	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	3 à 5	3	3	Essuyage manuel	2	Entre chaque lot	1	1	9	2	6
C	Soluble	2	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	8	2	4
D	Insoluble	4	Très difficile	4	< 5 000	1	< 2	1	< 1	1	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	16	3	12
E	Peu soluble	3	Facile	2	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	1 à 2	2	2	Pas d'action	4	Aucun	4	4	16	3	9
F	Insoluble	4	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	8	2	8
G	Peu soluble	3	Difficile	3	< 5 000	1	< 2	1	< 1	1	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	12	3	9



Modification = nouveau produit
Impact FAIBLE : pas d'action

Maintien du statut validé - Gestion des changements

CAS 4 : Augmentation de la campagne du nouveau produit

Produits	SOLUBILITE		NETTOYABILITE															Worst Case Score Total	
	Niveau de solubilité (PE)	Niv.R	Eval. Opérateurs		Paramètres impactant la nettoyabilité						Eléments de maîtrise						Niv. R		Niv.R
			Nettoyabilité	Niv. R1	Quantité maxi (lots/kg/L/Unités)	Cot.	Durée campagne max (jours ou heures)	Cot.	Durée inter-lots cumulée (jours ou heures)	Cot.	Niv. R2	Type d'actions intermédiaires	Cot.	Fréquence d'actions intermédiaires	Cot.	Niv. R3			
A	Peu soluble	3	Difficile	3	> 15 000	4	16 à 31	3	6 à 10	4	4	Essuyage manuel	2	Entre chaque lot	1	1	12	3	9
B	Peu soluble	3	Difficile	3	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	3 à 5	3	3	Essuyage manuel	2	Entre chaque lot	1	1	9	2	6
C	Soluble	2	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	8	2	4
D	Insoluble	4	Très difficile	4	< 5 000	1	< 2	1	< 1	1	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	16	3	12
E	Peu soluble	3	Facile	2	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	1 à 2	2	2	Pas d'action	4	Aucun	4	4	16	3	9
F	Insoluble	4	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	8	2	8
G	Peu soluble	3	Difficile	3	> 15 000	4	16 à 31	3	6 à 10	4	4	Pas d'action	4	Aucun	4	4	48	4	12



Modification = Changement des paramètres de campagne
Impact FORT : Revalidation



Stéphane CAPELLO

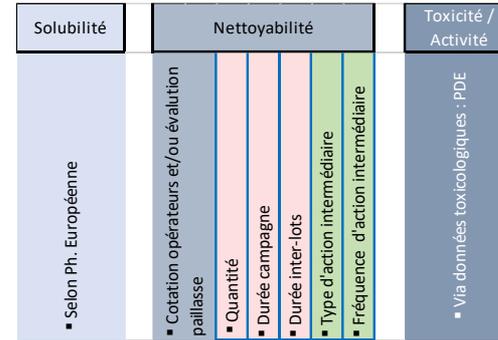
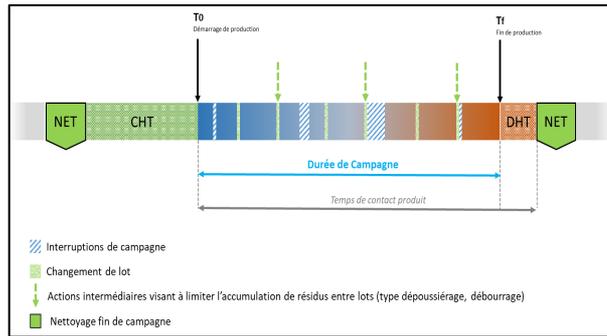
COPHACLEAN - Responsable support technique et QHSE

Conclusion

En conclusion

A travers cette présentation et la publication à venir, nous espérons apporter des réponses aux différentes problématiques et questionnements des industriels, notamment :

- Apporter une définition claire des paramètres qui composent une campagne de lots.
- Identifier et évaluer ceux qui ont une incidence sur la nettoyabilité en fin de campagne.



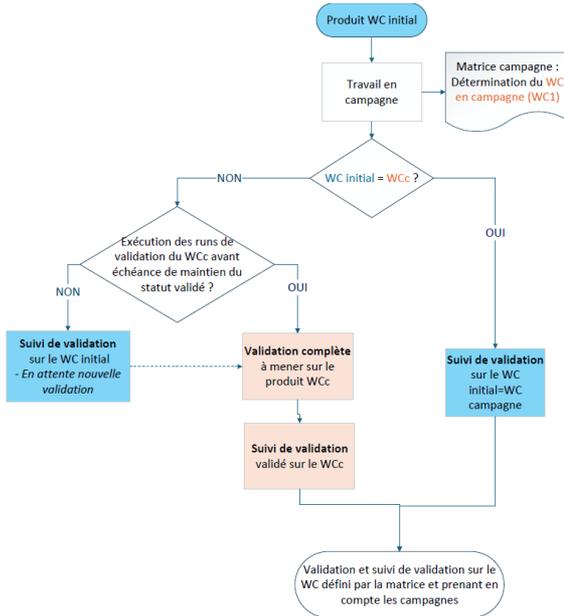
- Proposer une méthodologie et des outils d'aide à la décision pour définir l'approche « pire cas » applicable à la stratégie de validation du nettoyage des équipements.

Durée campagne	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Temps d'arrêts	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4	4
Quantité	1	2	3	4	4	6	8	3	6	9	12	4	8	12	16	
	2	4	6	8	4	8	12	16	6	12	18	24	8	16	24	32
	3	6	9	12	6	12	18	24	9	18	27	36	12	24	36	48
	4	8	12	16	8	16	24	32	12	24	36	48	16	32	48	64
Risque faible :	Criticité		< 6													
Risque modéré :	Criticité		entre 6 et 9													
Risque fort :	Criticité		Entre 9 et 18													
Risque très fort	Criticité		> 18													

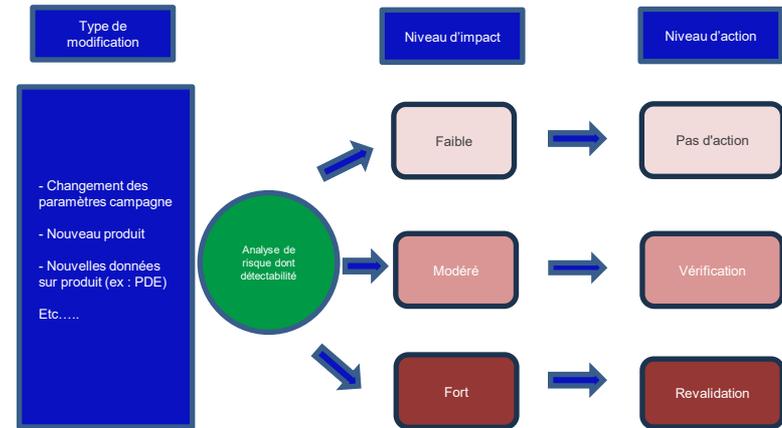
Produits	SOLUBILITE		NETTOYABILITE													Worst Case			
	Niveau de solubilité (PE)	Niv.R	Eval. Opérateurs		Paramètres impactant la nettoyabilité						Eléments de maîtrise						Score		
			Nettoyabilité	Niv. R1	Quantité maxi (lots/kg/L/Unités)	Cot.	Durée campagne max (jours ou heures)	Cot.	Durée inter-lots cumulée (jours ou heures)	Cot.	Niv. R2	Type d'actions intermédiaires	Cot.	Fréquence d'actions intermédiaires	Cot.			Niv. R3	
A	Peu soluble	3	Difficile	3	> 15 000	4	16 à 31	3	6 à 10	4	4	Essuyage manuel	2	Entre chaque lot	1	1	12	3	9
B	Peu soluble	3	Difficile	3	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	3 à 5	3	3	Essuyage manuel	2	Entre chaque lot	1	1	9	2	6
C	Soluble	2	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	8	2	4
D	Insoluble	4	Très difficile	4	< 5 000	1	< 2	1	< 1	1	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	16	3	12
E	Peu soluble	3	Facile	2	5 000 à 10 000	2	3 à 15	2	1 à 2	2	2	Pas d'action	4	Aucun	4	4	16	3	9
F	Insoluble	4	Facile	2	< 5 000	1	3 à 15	2	1 à 2	2	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	8	2	8
G	Peu soluble	3	Difficile	3	< 5 000	1	< 2	1	< 1	1	1	Pas d'action	4	Aucun	4	4	12	3	9

En conclusion

- Proposer une stratégie de transition vers l'utilisation de cette méthodologie.



- Illustrer la prise en compte des changements des paramètres de campagne par la maîtrise du risque.



En conclusion

- Les outils proposés (matrices, analyses de risque) sont des outils d'aide à la décision et doivent être adaptées selon les réalités industrielles de chacun.
- L'article apportera plus de détails aux différents sujets abordés et éléments présentés.
- Depuis le démarrage des travaux de la commission, les retours des dernières inspections confirment le besoin d'implémenter les campagnes dans la stratégie de VN.

Merci de votre
attention

Questions Réponses

Stéphane CAPELLO

COPHACLEAN - Responsable support
technique et QHSE
Président session

Contact commission :
stephane.capello@cophaclean.fr