

octapharma[®]

For the safe and optimal use of human proteins



**Maintenance préventive et qualité : défis et solutions dans l'industrie
pharmaceutique**

24/10/24

Florent WADEL



**Plan de la
présentation**

**Problématique de
maintenance**

4

**Plateforme d'essai
& résultats**

5

Perspectives

3

Présentation OCTAPHARMA

2

**Contexte
reglementaire**

1



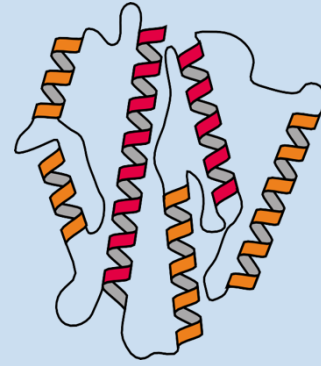
Présentation OCTAPHARMA



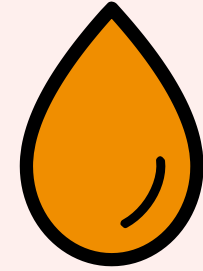
Octapharma en quelques mots

Développement & Production de
médicaments pour 3 aires
thérapeutiques :

- Hématologie
- Immunothérapie
- Médecine d'urgence



Médicaments dérivés du
sang / plasma humain



1^{er} fractionneur privé de
plasma au monde

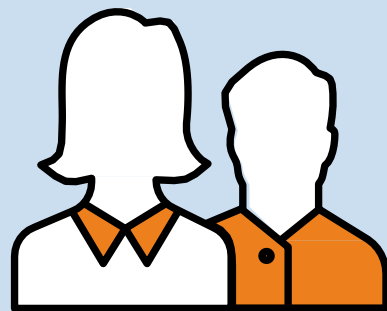


2.85 bn
(CA 2022)



Fondé en 1983 par
Wolfgang Marguerre
(Chairman & CEO)

Octapharma en quelques chiffres

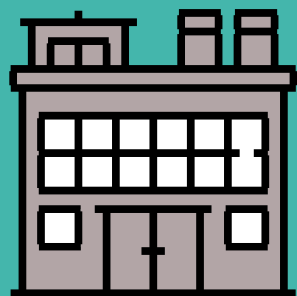


11,500
employés



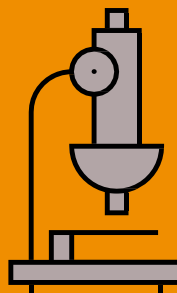
Service aux patients dans

118
pays



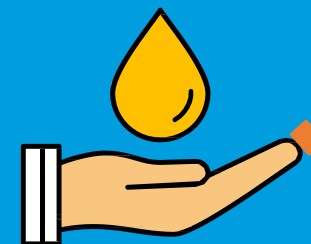
5

Sites de production



7

Sites de R&D et
développement préclinique



>190

Centres de prélèvement de
plasma
(USA / Allemagne)

2 sites géographiques



Site Foch

Site de production **acquis en 1999**

Activités de fabrications :

- Fractionnement
- Purification des protéines
- Production pharmaceutique (remplissage)
- Conditionnement

..... situés à Lingolsheim



Site de Callas

Plateforme logistique opérationnelle depuis 2014

Activités logistiques

- Transport & Stockage
- Logistique Plasma
- Transport Packing
- Contrôle des dons
- Contrôle Qualité Matières Premières
- Qualité Plasma Corporate

Environ
780 collaborateurs
dont 350 en production

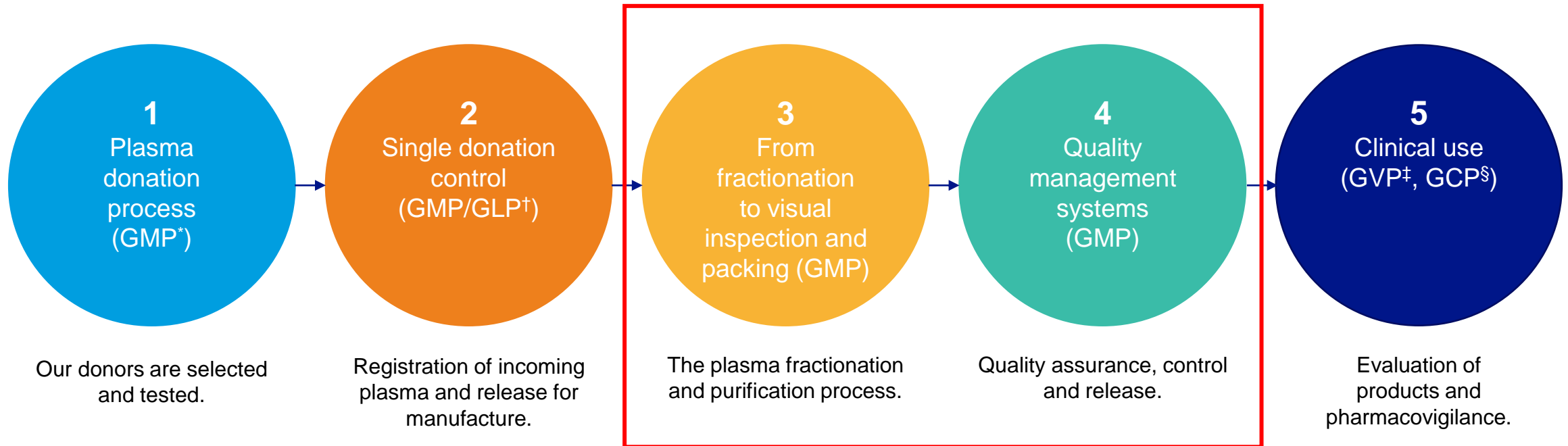
Produits fabriqués :
albumorm[®], octanate[®],
octanineF[®], octaplex[®],
panzyga[®]



Contexte reglementaire



Systeme qualite pharmaceutique



* Good Manufacturing Practice

† Good Laboratory Practice

‡ Good Pharmacovigilance

§ Good Clinical Practice

Good Manufacturing Practices

Ensemble de
lignes
directrices et
réglementaires



Assurer aux patients la sécurité des produits



Garantir une qualité constante



Prévenir les contaminations et les erreurs lors de la fabrication



Fournir une traçabilité complète des produits



Faciliter la conformité réglementaire et réduire les risques de rappels et de sanctions

Good Manufacturing Practices

Principaux items des guidelines :

- Organisation du personnel
- Bâtiments et Utilités
- Equipement de production
- Contrôle des composants
- Process de production
- Packaging
- Distribution
- Contrôle en laboratoire
- Enregistrements et retours



Références à la maintenance dans les GMP*

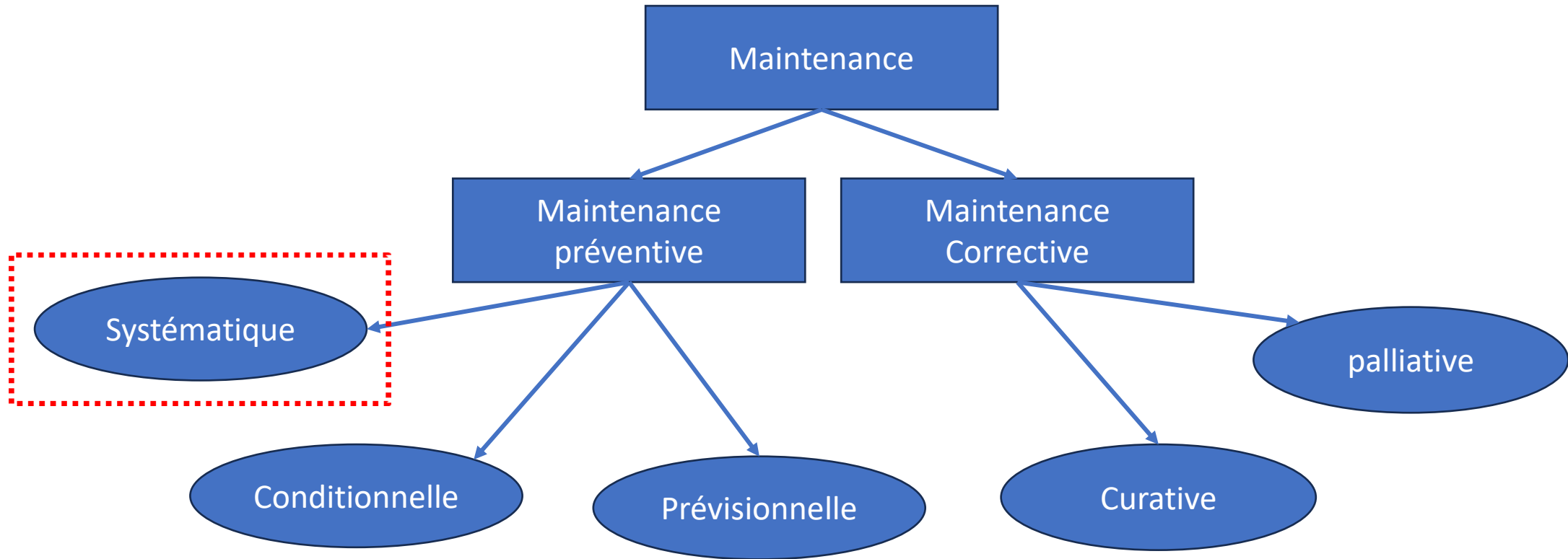
§211.42. Les opérations doivent être effectuées dans des zones spécifiquement définies et de taille adéquate. Il doit y avoir des zones séparées ou définies ou d'autres systèmes de contrôle pour les opérations de l'entreprise qui sont nécessaires pour éviter toute contamination

§211.63. L'équipement utilisé dans la fabrication, le traitement, l'emballage ou la conservation d'un produit pharmaceutique doit être de conception appropriée, de taille adéquate et situé de manière à faciliter les opérations pour son utilisation prévue et pour son nettoyage et son entretien

§211.67. L'équipement et les accessoires doivent être nettoyés, maintenus et désinfectés à des intervalles appropriés pour éviter les dysfonctionnements ou la contamination qui pourraient altérer la sécurité, l'identité, la concentration, la qualité ou la pureté du produit pharmaceutique au-delà des exigences officielles ou autres exigences établies.

§211.67. Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour le nettoyage et la maintenance de l'équipement, y compris les accessoires, utilisés dans la fabrication, le traitement, l'emballage ou la conservation d'un produit pharmaceutique.

Plan de maintenance chez Octapharma

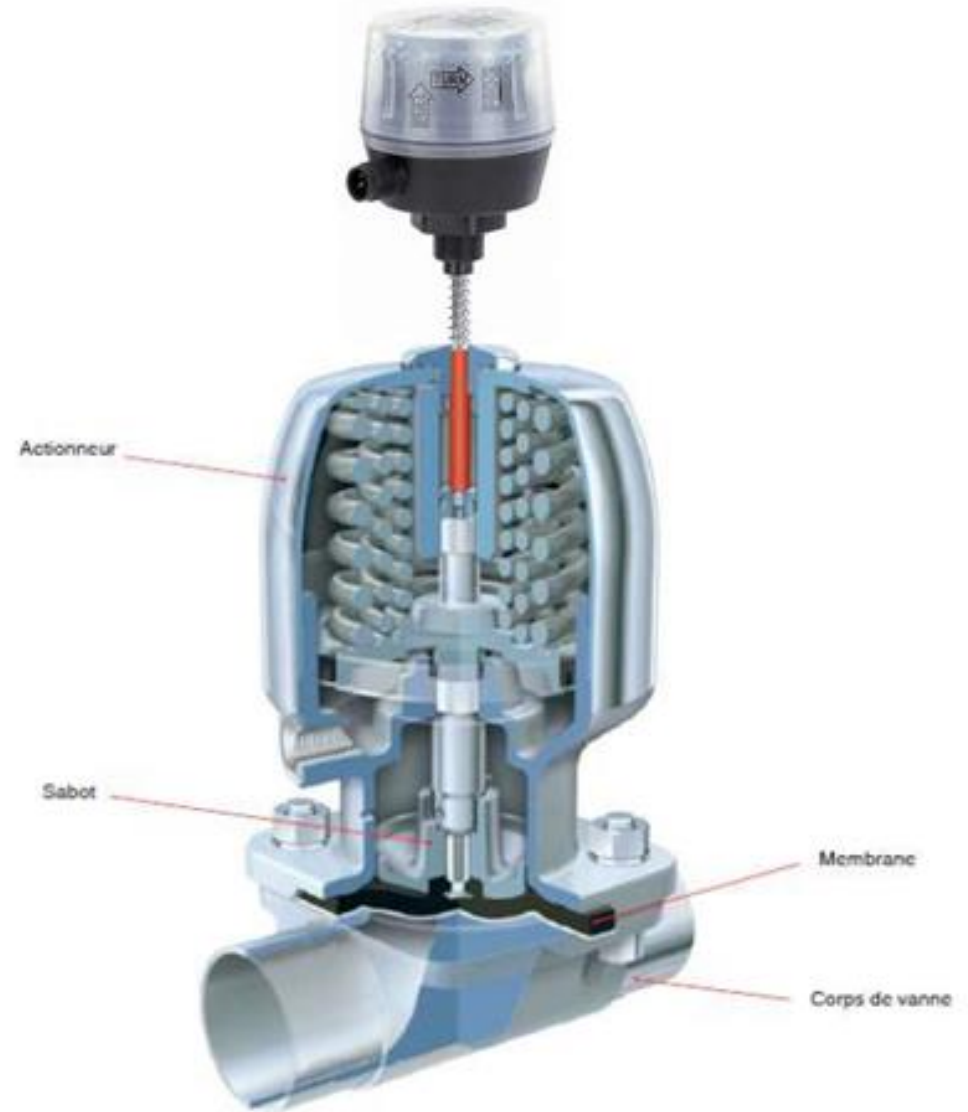


Largement orienté vers le systématique

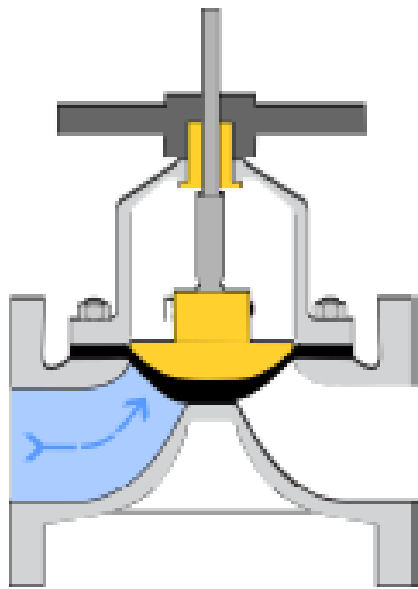
Problématique de maintenance



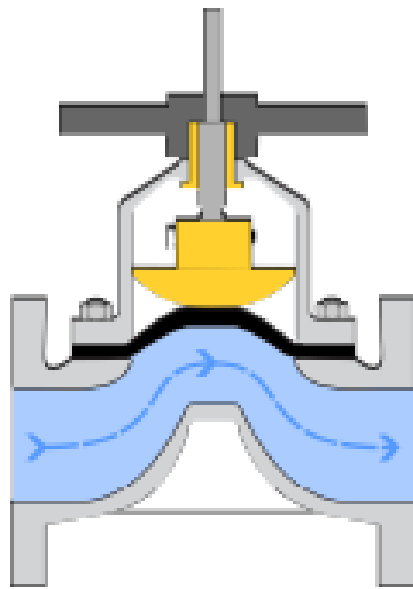
Vanne à membrane pneumatique



Principe & pièce d'usure



(a) Vanne fermée



(b) Vanne ouverte

Membrane de
vanne



PTFE



EPDM

Modes de défaillance

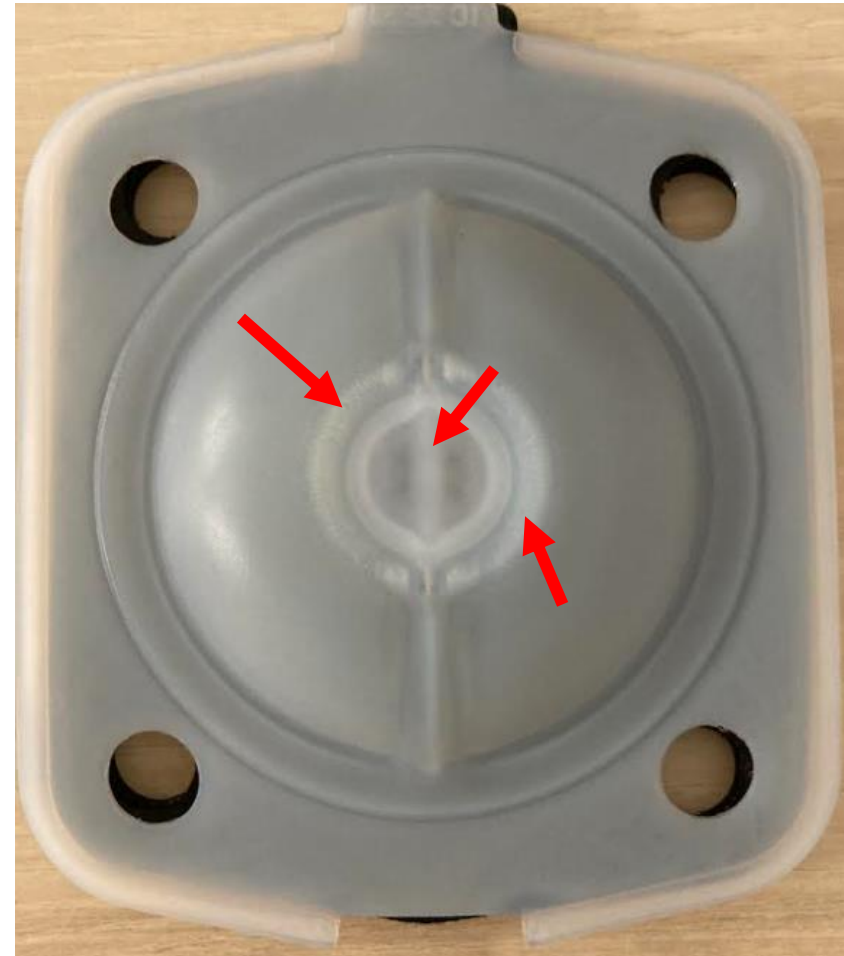
Marquage progressif de la
couche PTFE

Cause :

- Usure « naturelle »

Conséquences :

- Fuite interne du produit
- Rétention de produit
- A terme, rupture de la couche PTFE



Modes de défaillance

Rupture brutale de la
couche PTFE

Cause :

- Montage non-conforme

Conséquence :

- Fuite externe du produit





GEMÜ
Fritz-Müller-Str. 6-8
D-74055 Ingerlingen
00
PS
1502
650 40011 40055
1000

PTFE

Yellow label on cable





Warning

LANCOLT

LANCOLT

LANCOLT FLOORLINER

FLOOR MARK

LANCOLT FLOORLINER

LANCOLT FLOORLINER

LANCOLT FLOORLINER

LANCOLT FLOORLINER

LANCOLT FLOORLINER

LANCOLT FLOORLINER

LANCOLT FLOORLINER

LANCOLT FLOORLINER

LANCOLT FLOORLINER

LANCOLT FLOORLINER

LANCOLT FLOORLINER

LANCOLT FLOORLINER

LANCOLT FLOORLINER

LANCOLT FLOORLINER

Accès en zone de
production :

Environ 15 minutes

- 1 Mettre les bouchons d'oreilles
- 2 Mettre le cache-barbe (si nécessaire)
- 3 Se laver et sécher les mains
- 4 En passant le banc, enfiler des sur-chausses fines bleues
- 5 Revêtir la combinaison jetable à usage unique
- 6 Mettre le masque
- 7 S'équiper des EPI obligatoires en zone
- 8 Se désinfecter les mains. Enfiler les gants et les pulvériser à l'alcool



Problématiques liées aux vannes

Nombre de vannes à entretenir

Accessibilité des équipements
(Zone à atmosphère contrôlée)

Risque de contamination

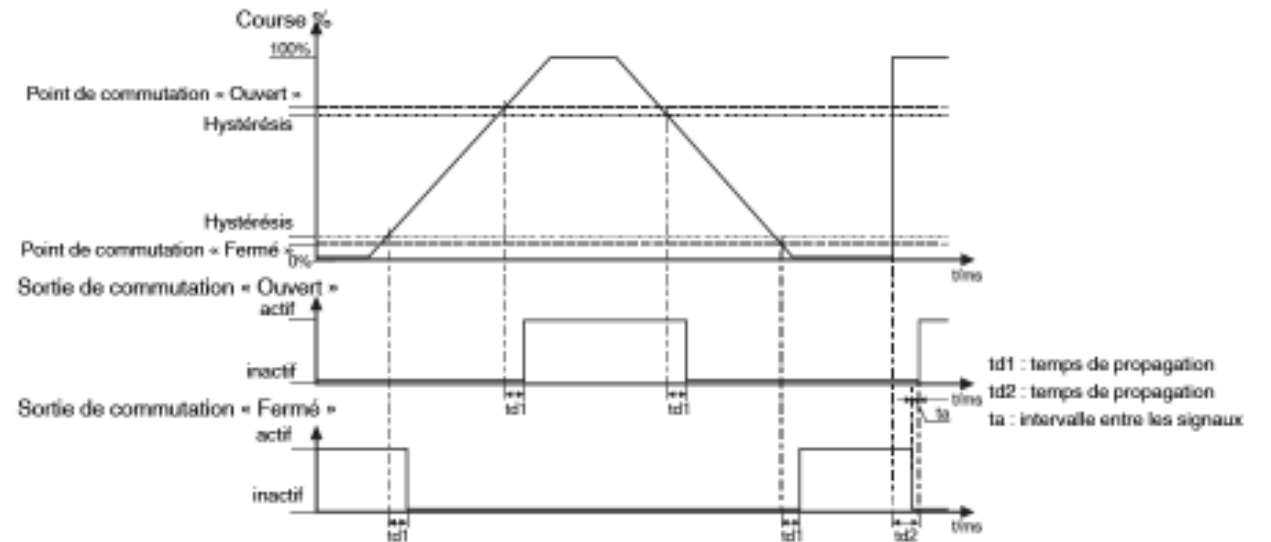
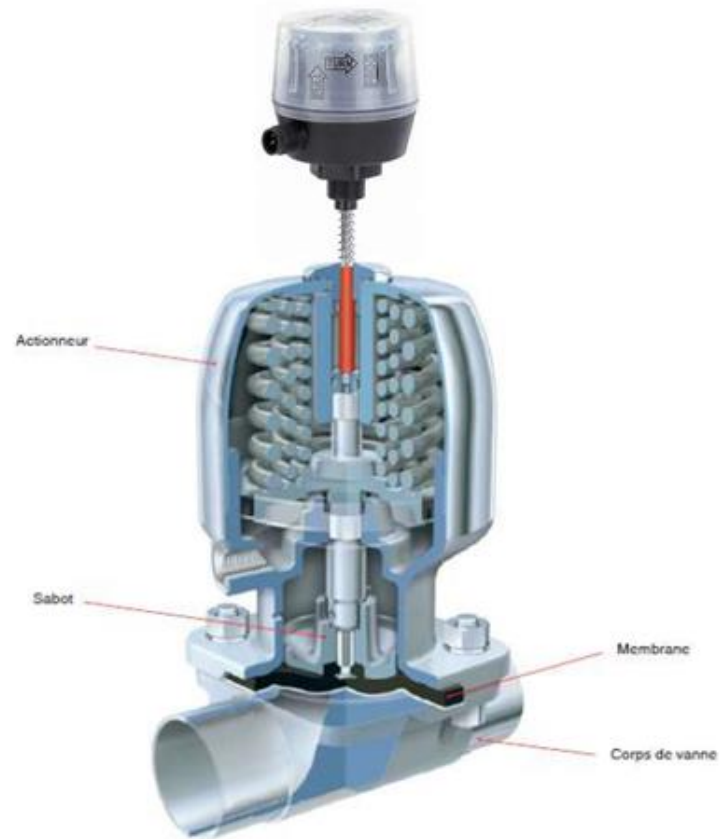
Coût lié à la maintenance
systématique

Plateforme d'essai & résultats

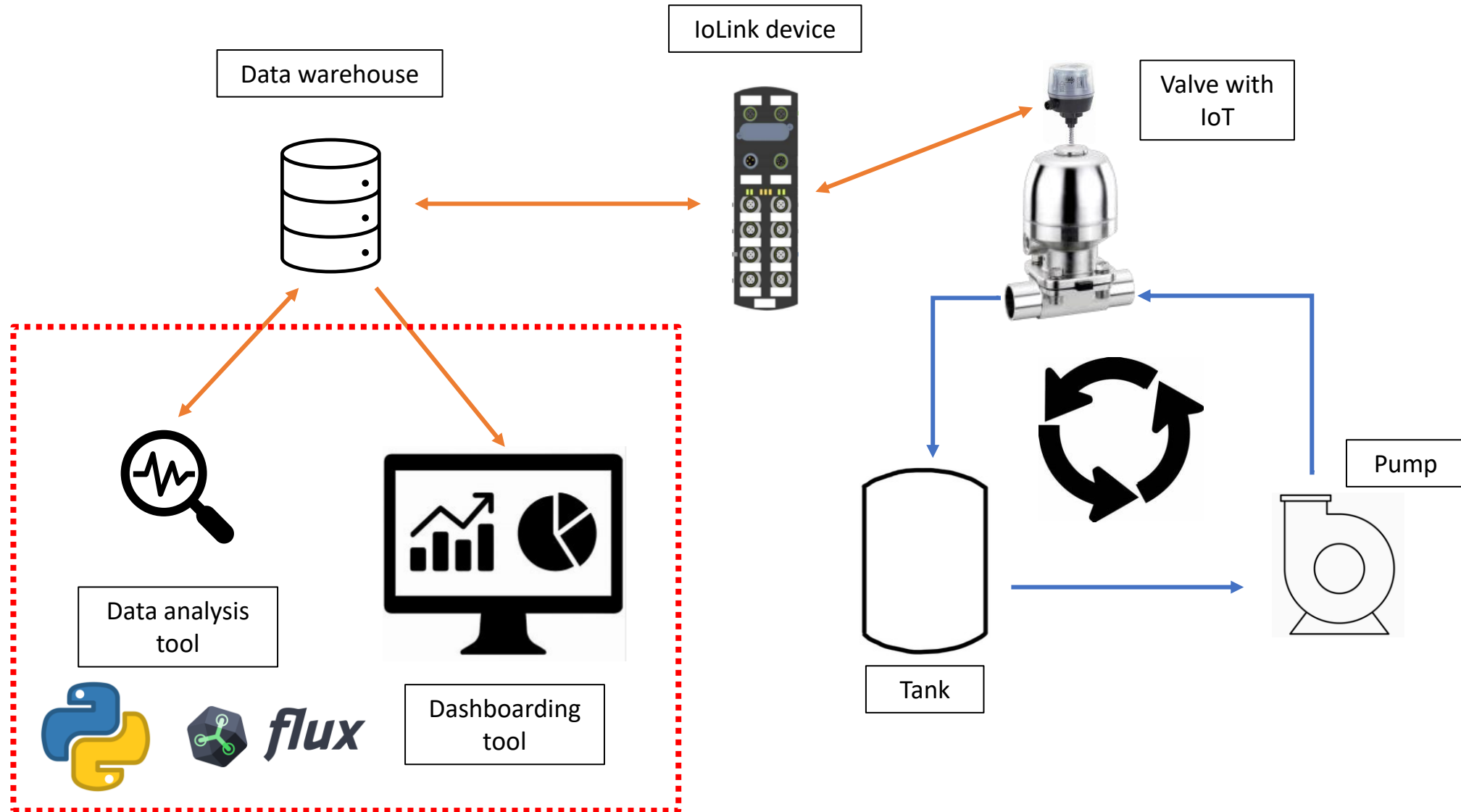
```
325 Carousel.prototype.getItemIndex = function (direction) {  
326   return this.items.index(item);  
327 }  
328  
329 var delta = direction == 'prev' ? -1 : 1  
330 var activeIndex = this.getItemIndex(active)  
331 var itemIndex = (activeIndex + delta) % this.items.length  
332 return this.items.ed(itemIndex)  
333 }  
334  
335 Carousel.prototype.to = function (pos) {  
336   var that = this  
337   var activeIndex = this.getItemIndex(this.active) = this  
338   if (pos < (this.items.length - 1) || pos > 0) return  
339   if (this.sliding) return this.pause().cycle()  
340   if (activeIndex == pos) return this.slide(pos < activeIndex ? 'next' : 'prev')  
341 }  
342  
343 Carousel.prototype.pause = function (e) {  
344   e || (this.paused = true)  
345   if (this.$element.find('.next, .prev').length && $.support.transition.end)  
346     this.$element.trigger($.support.transition.end)  
347   this.cycle(true)  
348 }  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356
```

```
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
400  
401  
402  
403  
404  
405  
406  
407  
408  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500  
501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580  
581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
688  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696  
697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752  
753  
754  
755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916  
917  
918  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956  
957  
958  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996  
997  
998  
999  
1000
```

Plateforme de test



Plateforme de test





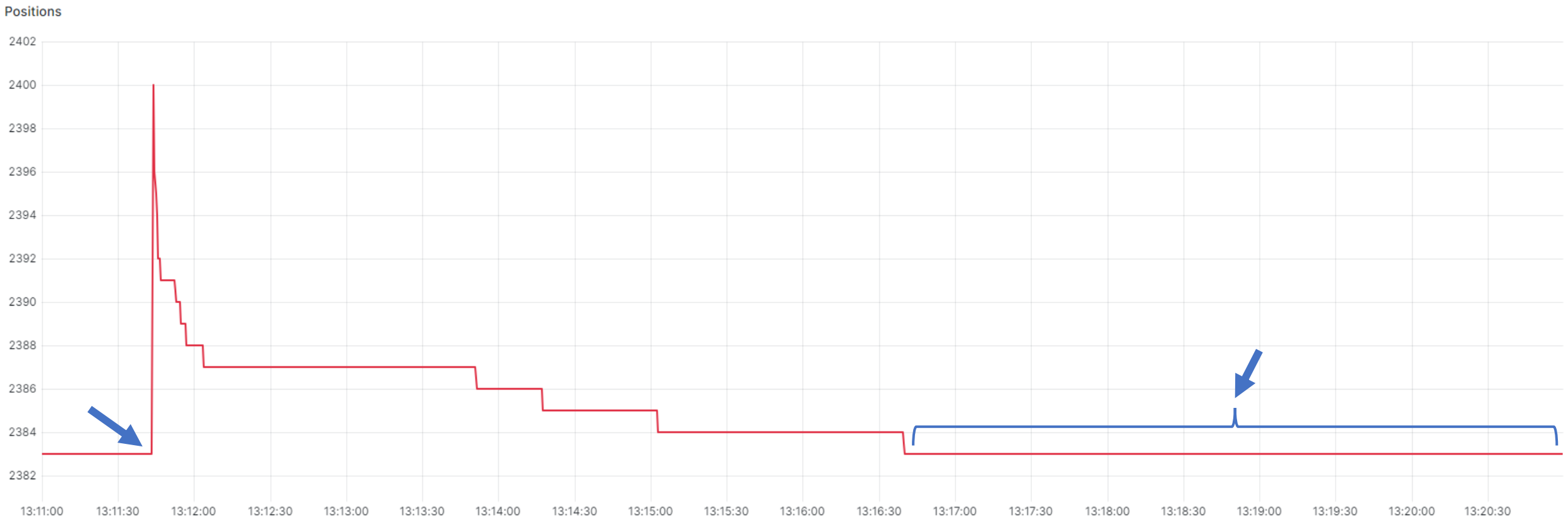
Plateforme de test

Conditions de pilotage

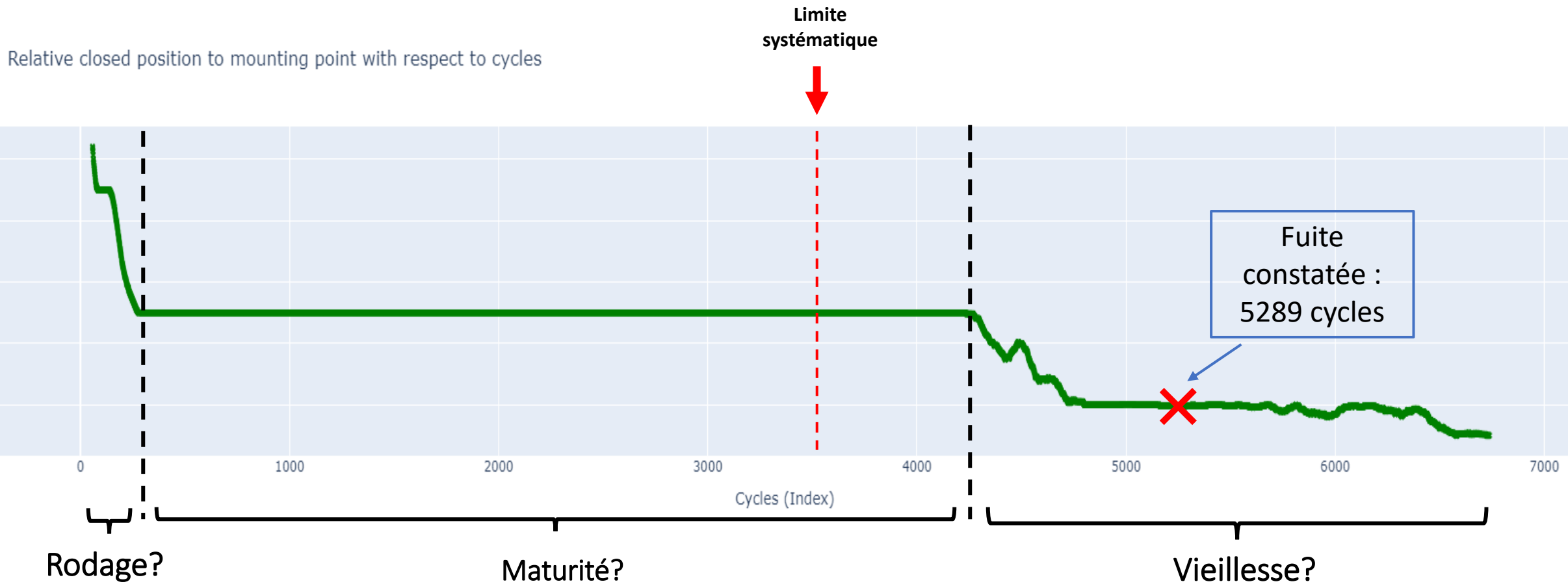
- O/F : 5min
- Maintien fermé : 1h15
- ~2 bars
- ~22°C

Dérive des signaux de potentiométrie

Signal traité : phases de fermeture inter-cycles

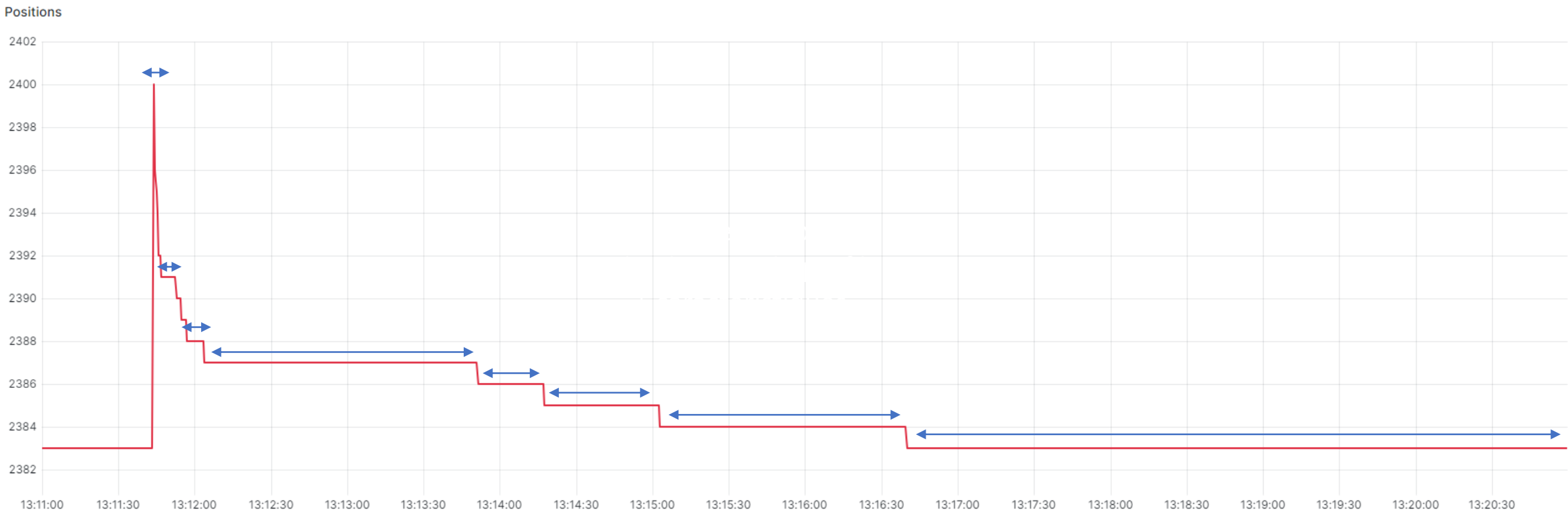


Définition des phases de vie de la membrane



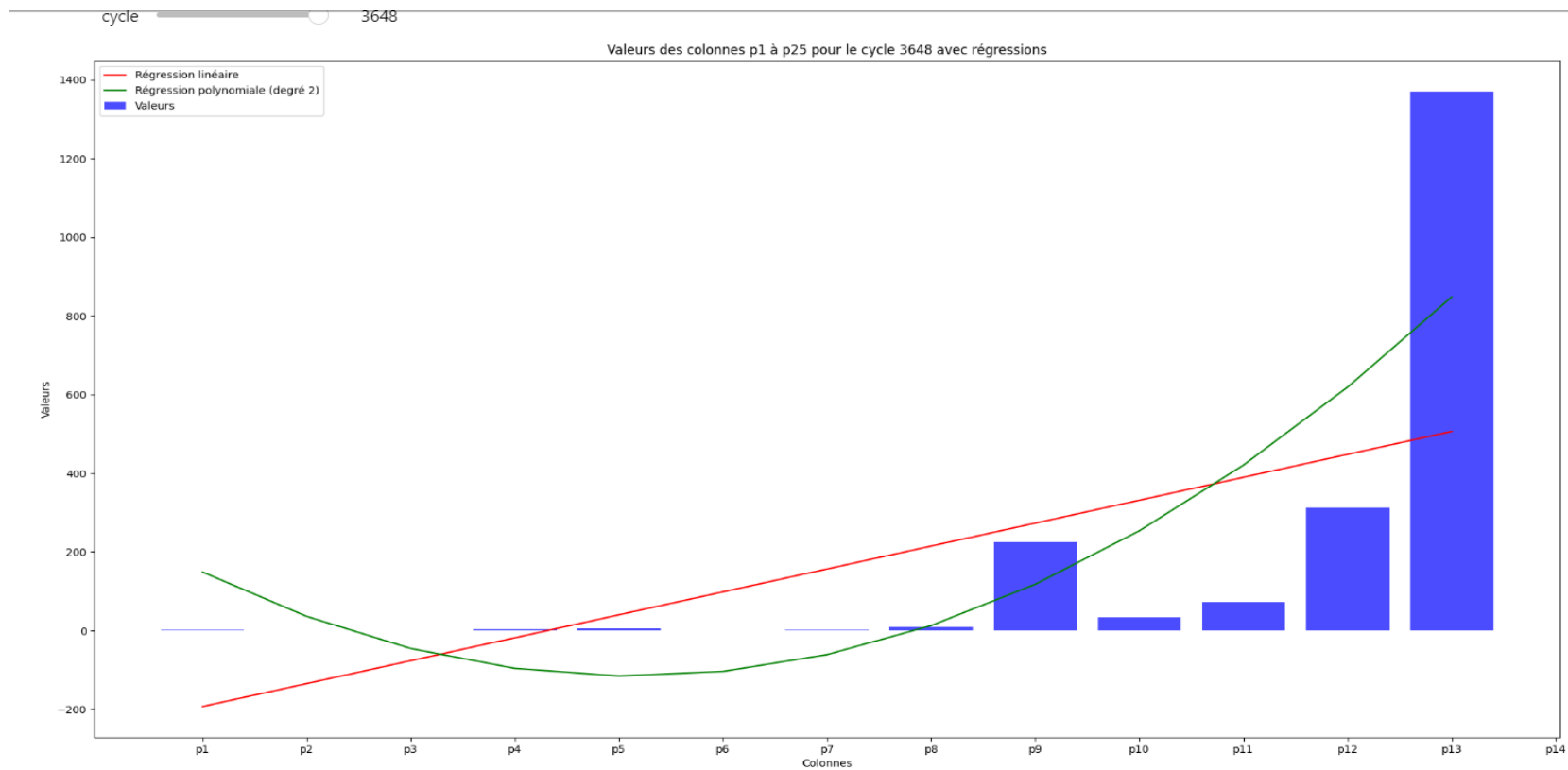
Dérive des signaux de potentiométrie

Signal traité : phases de fermeture inter-cycles



Traitement

Post-traitement par régressions polynomiale et linéaire + normalisation

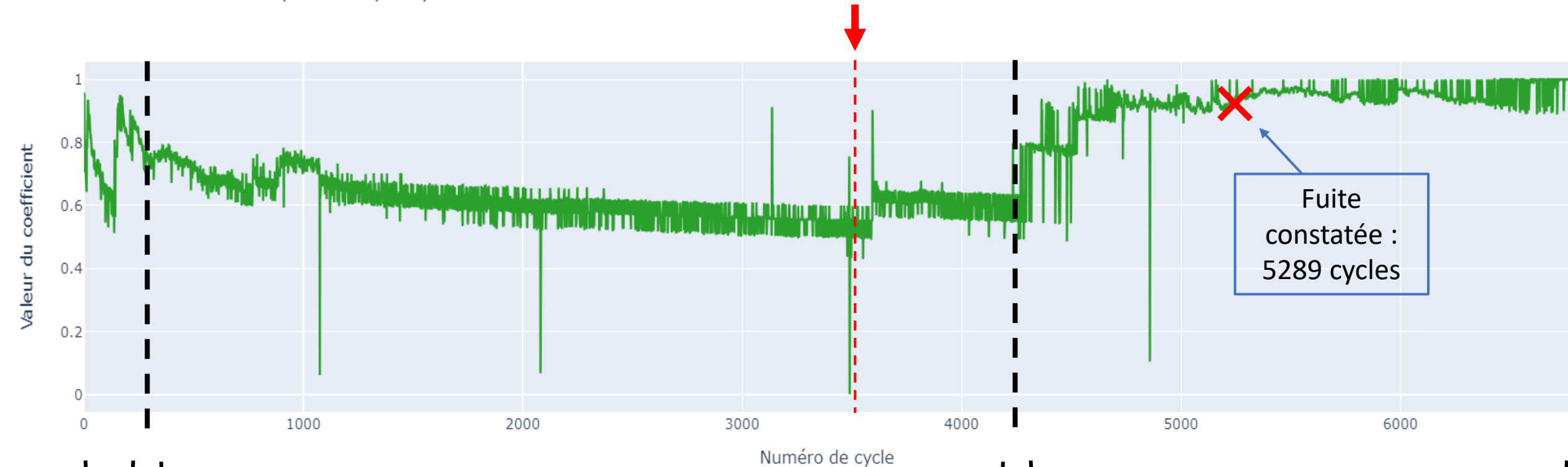


Coefficient de la régression linéaire : 58.25824175824176
Coefficients de la régression polynomiale (degré 2) : [15.53696304 -128.18531469 148.72527473]
Données prises en compte pour le calcul :
[1.00e+00 0.00e+00 0.00e+00 3.00e+00 0.00e+00 2.00e+00 9.00e+00
2.25e+02 3.30e+01 7.30e+01 3.12e+02 1.37e+03]

Définition des phases de vie de la membrane

Valeur du coefficient pour chaque cycle

Limite
systématique



Fuite
constatée :
5289 cycles

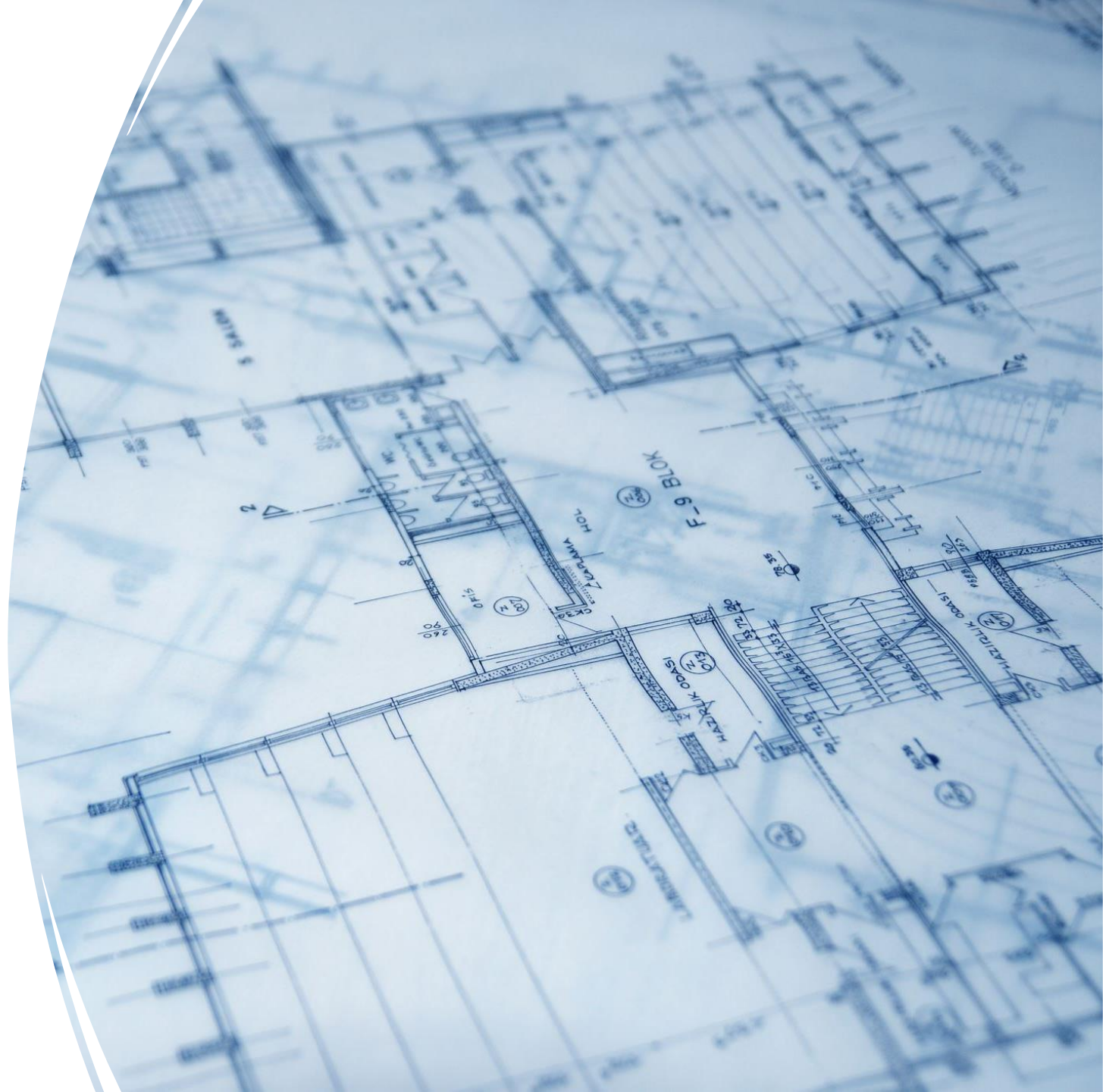
Rodage?

Maturité?

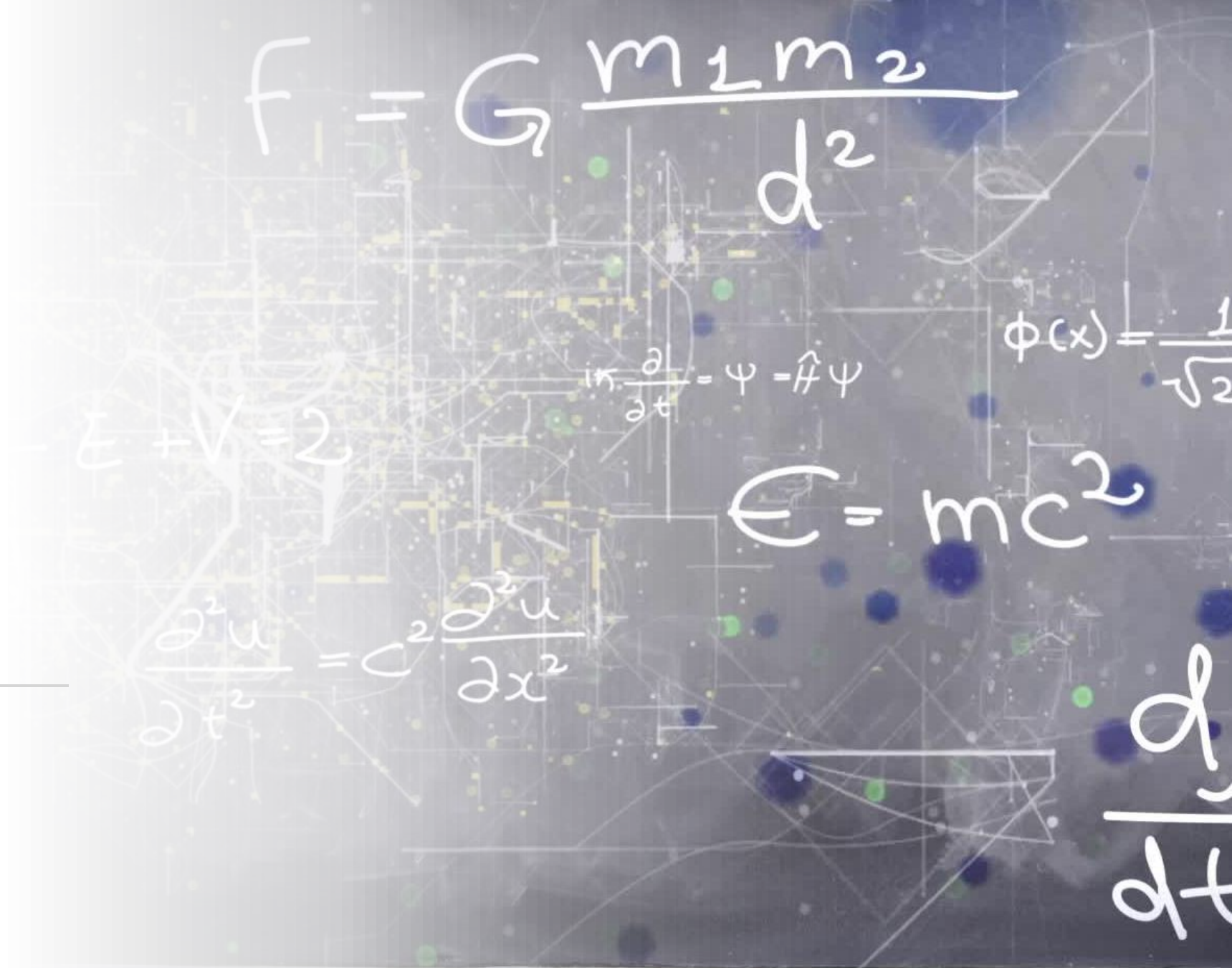
Vieillesse?

Conclusion

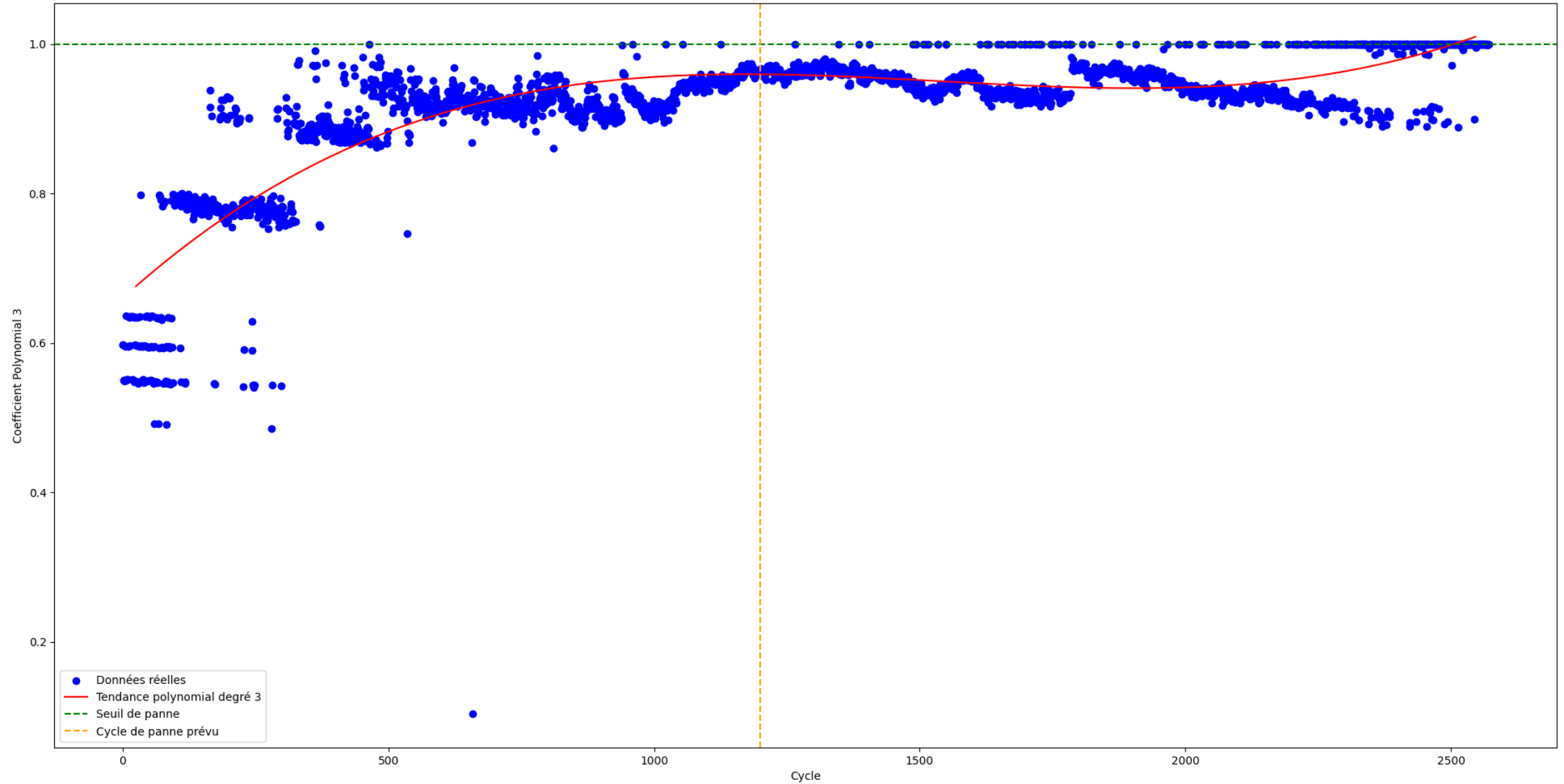
- Possibilité de remettre en cause le plan de maintenance systématique
- Matériel nécessaire est déjà existant et installé
- Pas besoin de modifier et / ou changer la façon de produire



Perspectives



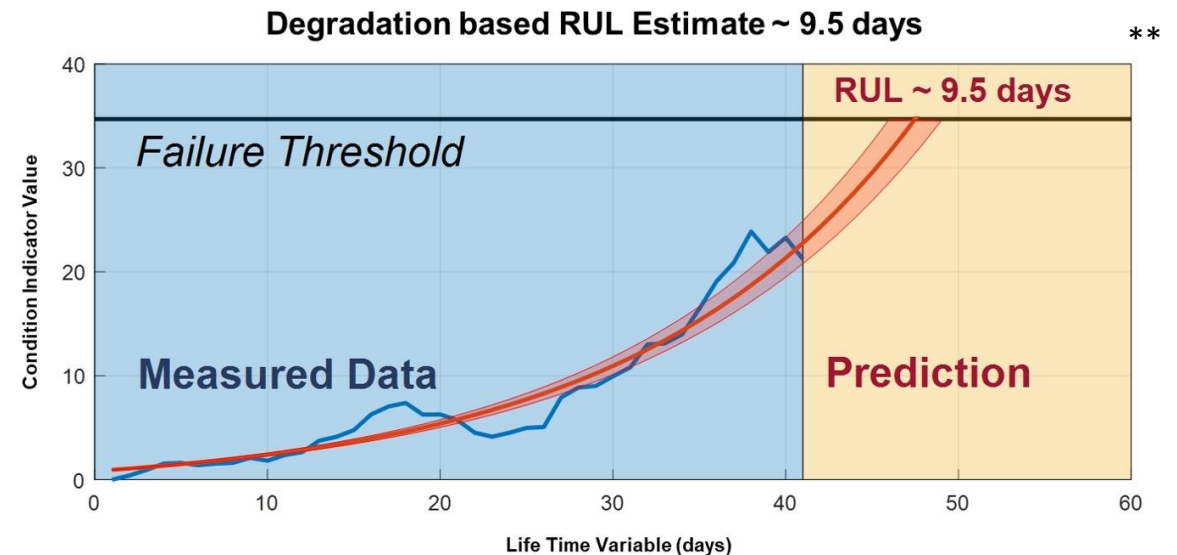
Calcul d'un RUL*



Next steps

- Obtenir des signaux reproductibles
- Simuler le comportement des équipements dans des conditions différentes
- Etablir des horizons de RUL* précis
- Intégrer cette démarche dans le système qualité

Exemple de dégradation estimée VS dégradation réelle



*Remaining Useful Life

** Source image : <https://www.mesures.com/informatique-industrielle/logiciels/matlab-se-dote-d-un-outil-pour-la-maintenance-preventive/>

Merci pour
votre
attention !

