

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



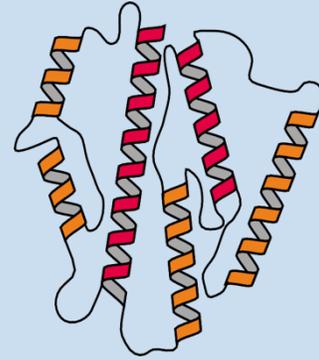
Présentation OCTAPHARMA



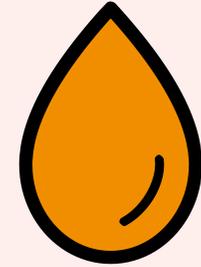
Octapharma en quelques mots

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

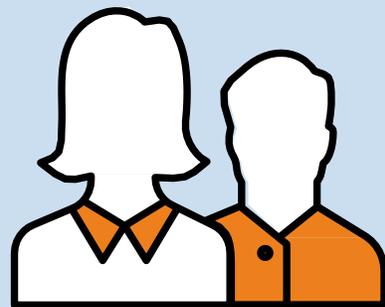


2.85 bn
(CA 2022)



Fondé en 1983 par
Wolfgang Marguerre
(Chairman & CEO)

Octapharma en quelques chiffres



11,500
employés



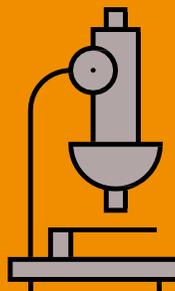
Service aux patients dans

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



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

..... situés à Lingolsheim

Environ
780 collaborateurs
dont 350 en production

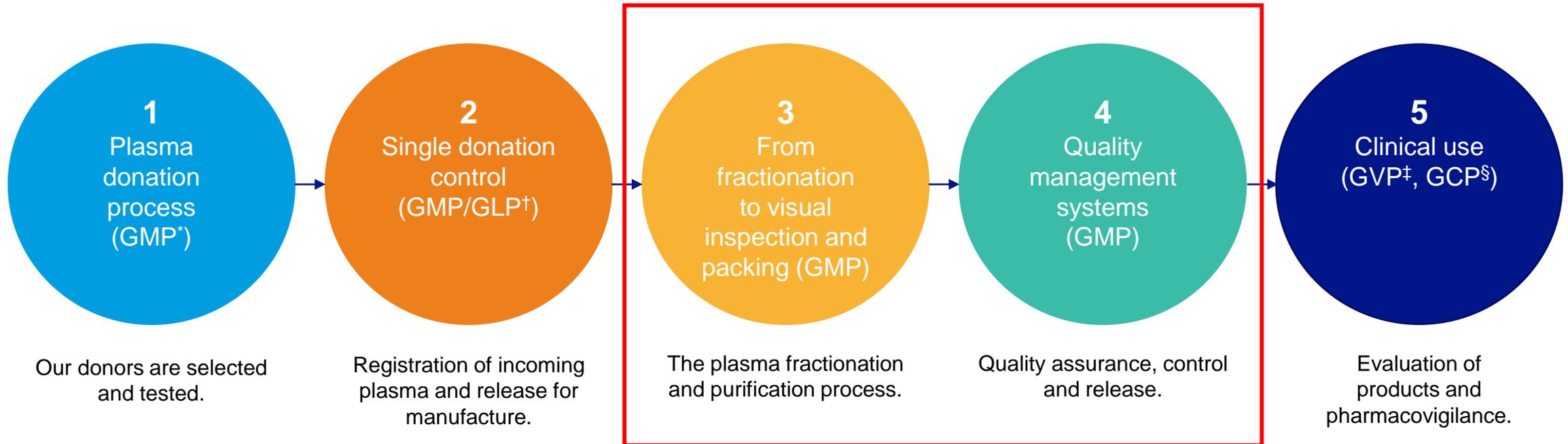
Produits fabriqués :
albumorm[®], octanate[®],
octanineF[®], octaplex[®],
panzyga[®]



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*

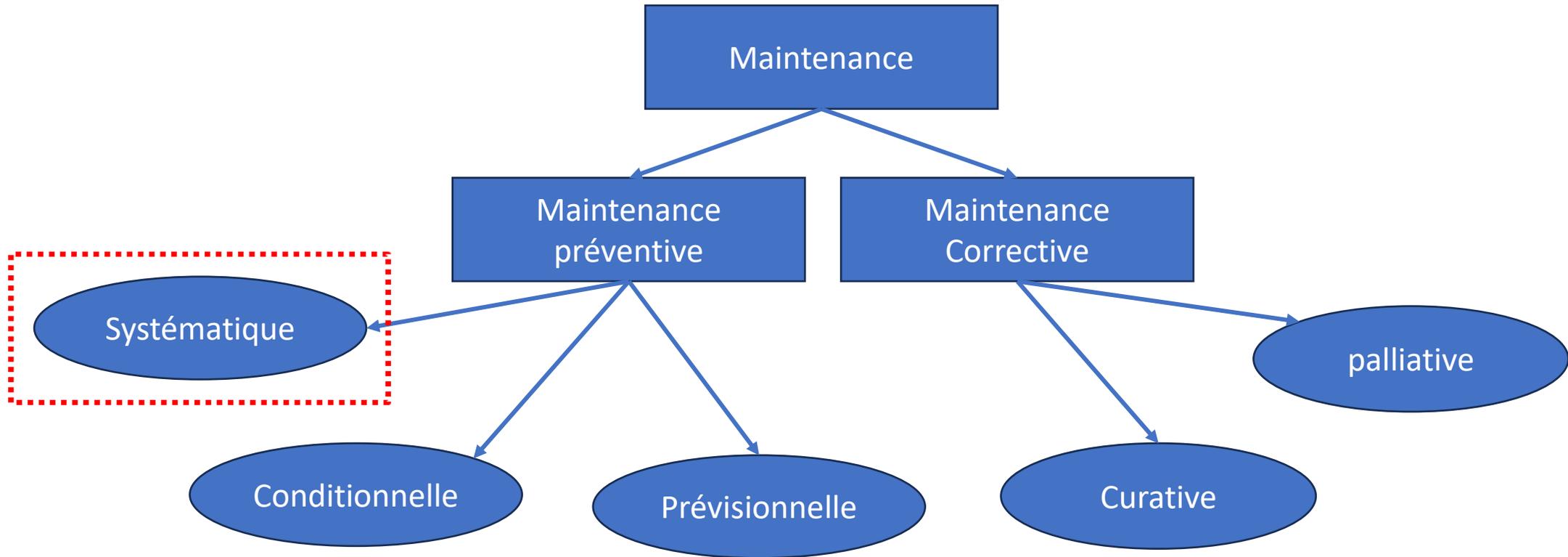
§211.42. Les opérations doivent être effectuées dans des zones spécifiquement définies et de taille adéquate. Il doit y avoir des zones séparées ou définies ou d'autres systèmes de contrôle pour les opérations de l'entreprise qui sont nécessaires pour éviter toute contamination

§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

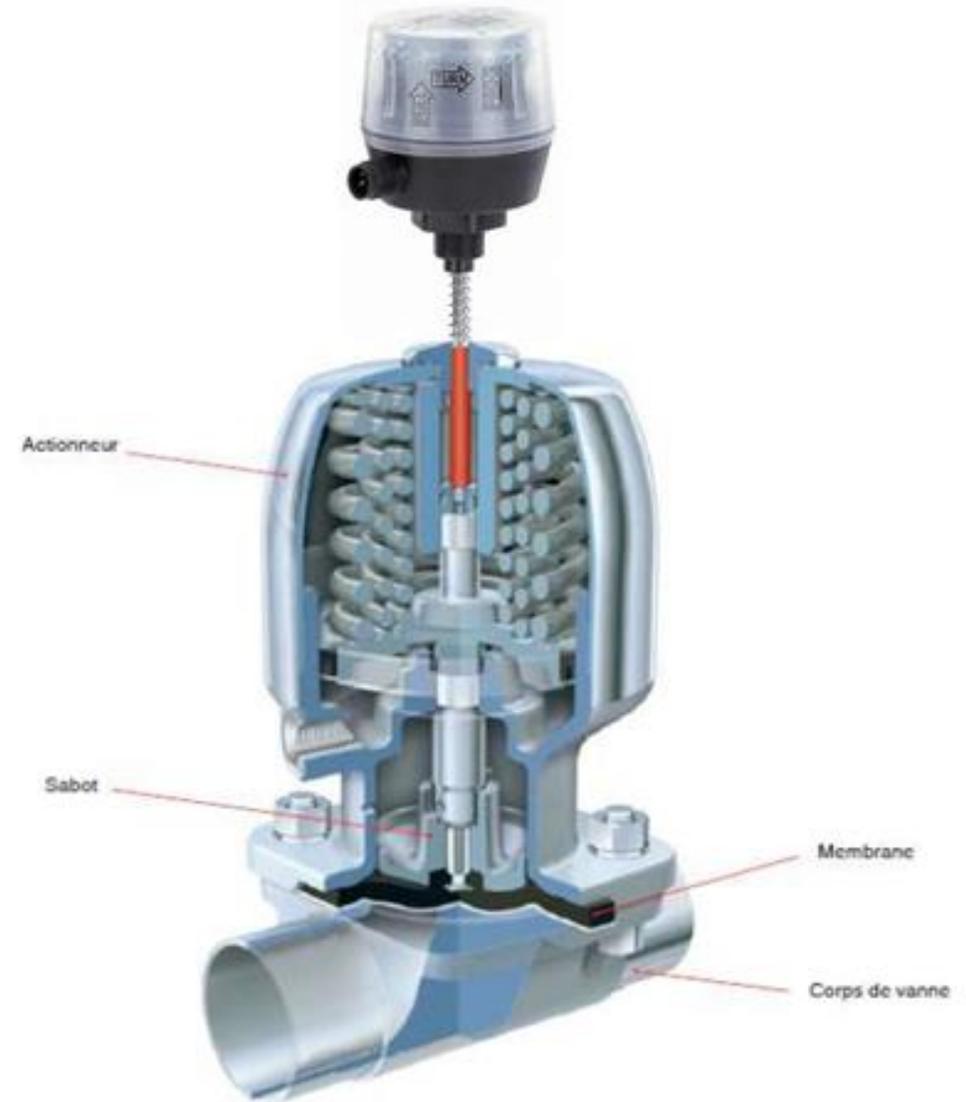


Largement orienté vers le systématique

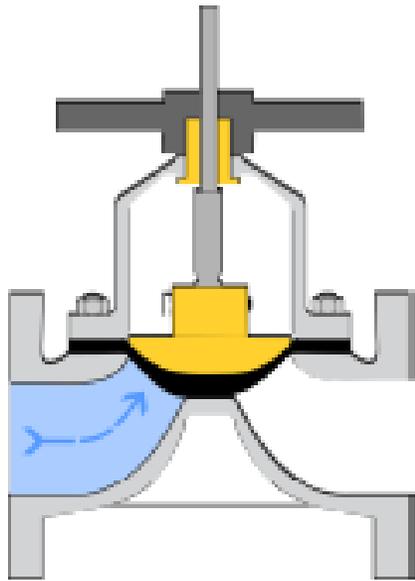
Problématique de maintenance



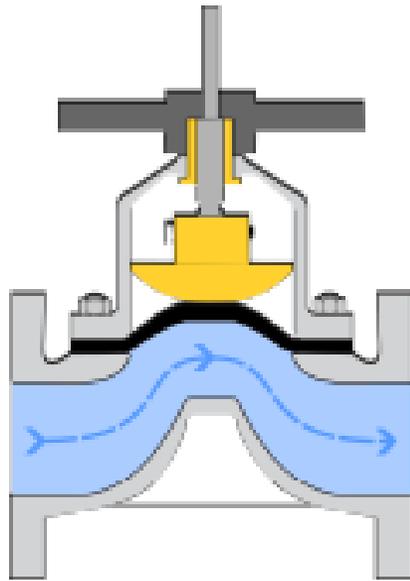
Vanne à membrane pneumatique



Principe & pièce d'usure



(a) Vanne fermée



(b) Vanne ouverte

Membrane de
vanne



PTFE



EPDM

Modes de défaillance

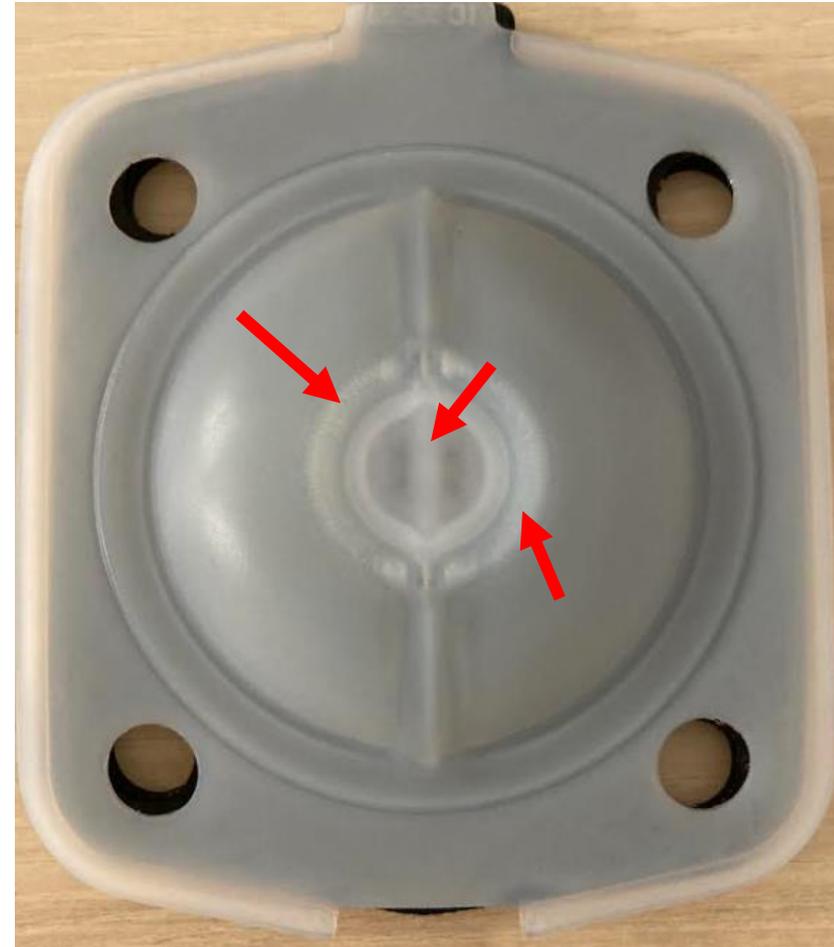
Marquage progressif de la
couche PTFE

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

PTFE

Yellow label on white cable



L66011

704-01 M 002

64BD3S



LANCOLT FLOORLINER, Inc.

FLOOR MARK

LANCOLT FLOORLINER, Inc.

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

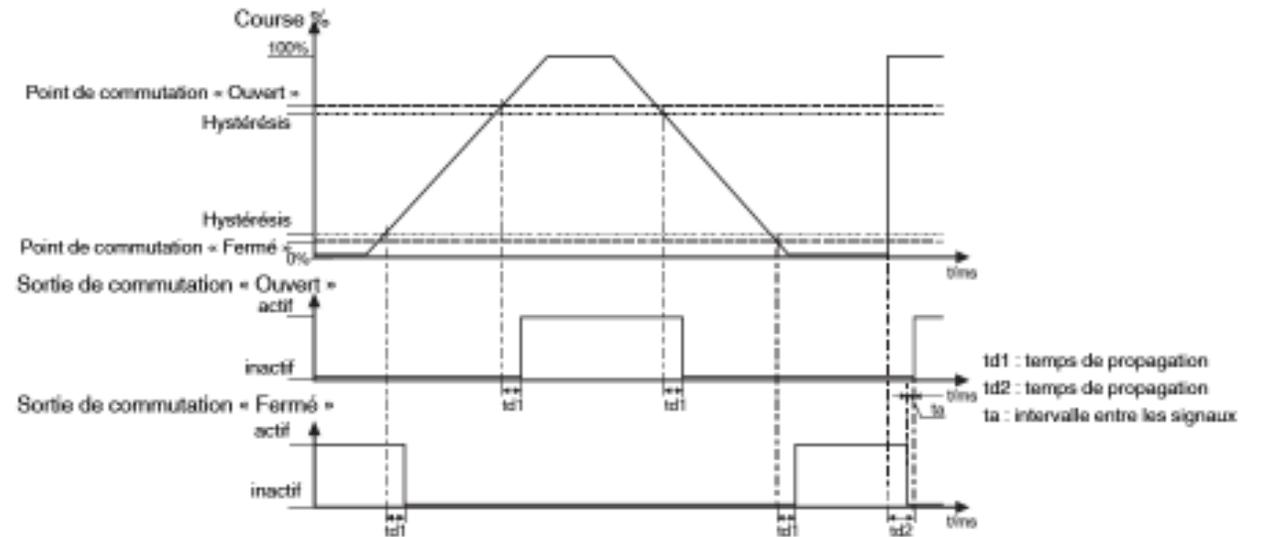
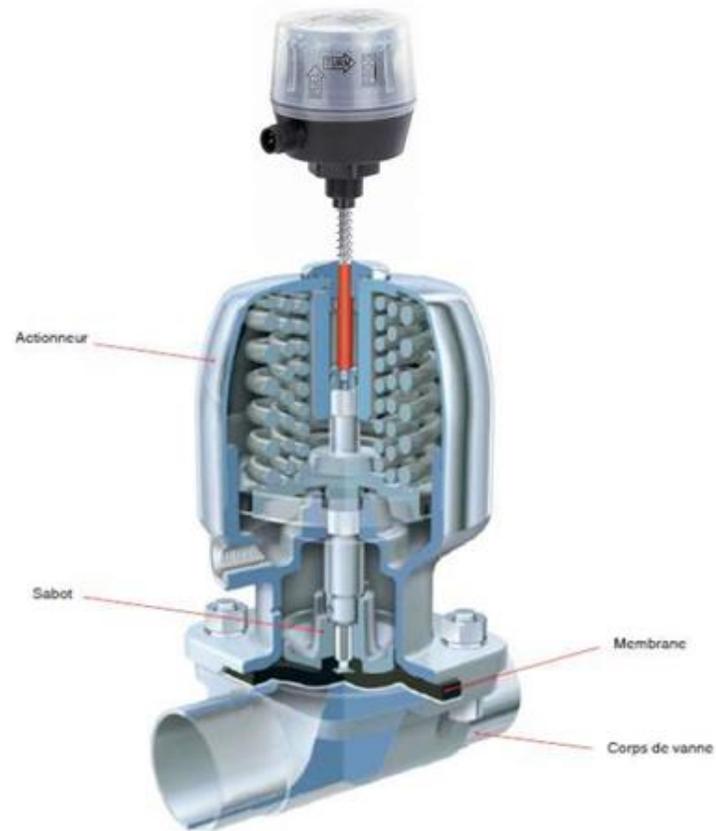
Plateforme d'essai & résultats

```
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)
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 && $.support.transition.end)
346     this.cycle(true)
347   this.$element.trigger($.support.transition.end)
348 }
349
350 carouselExtension->getExtensio...
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
```

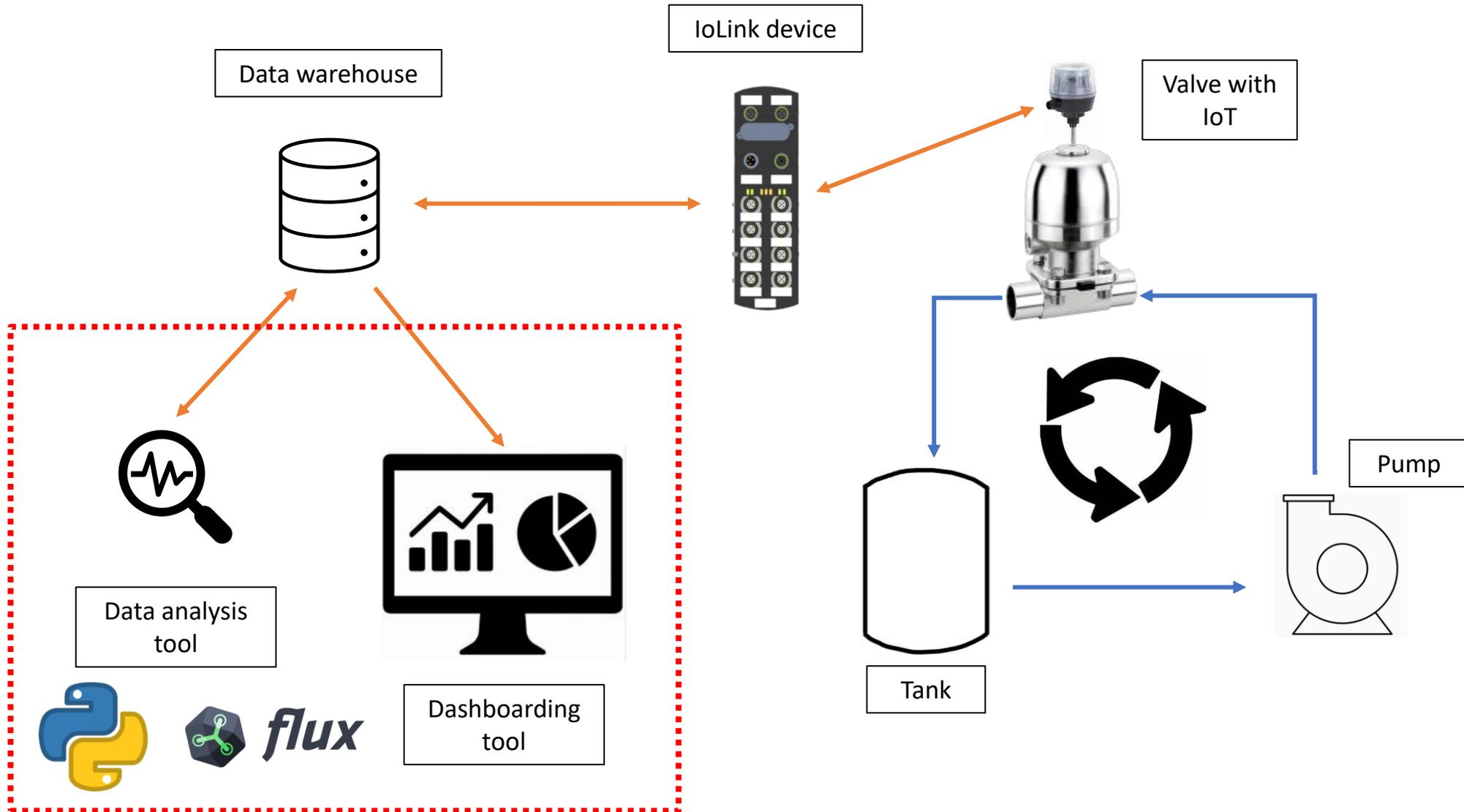
```

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





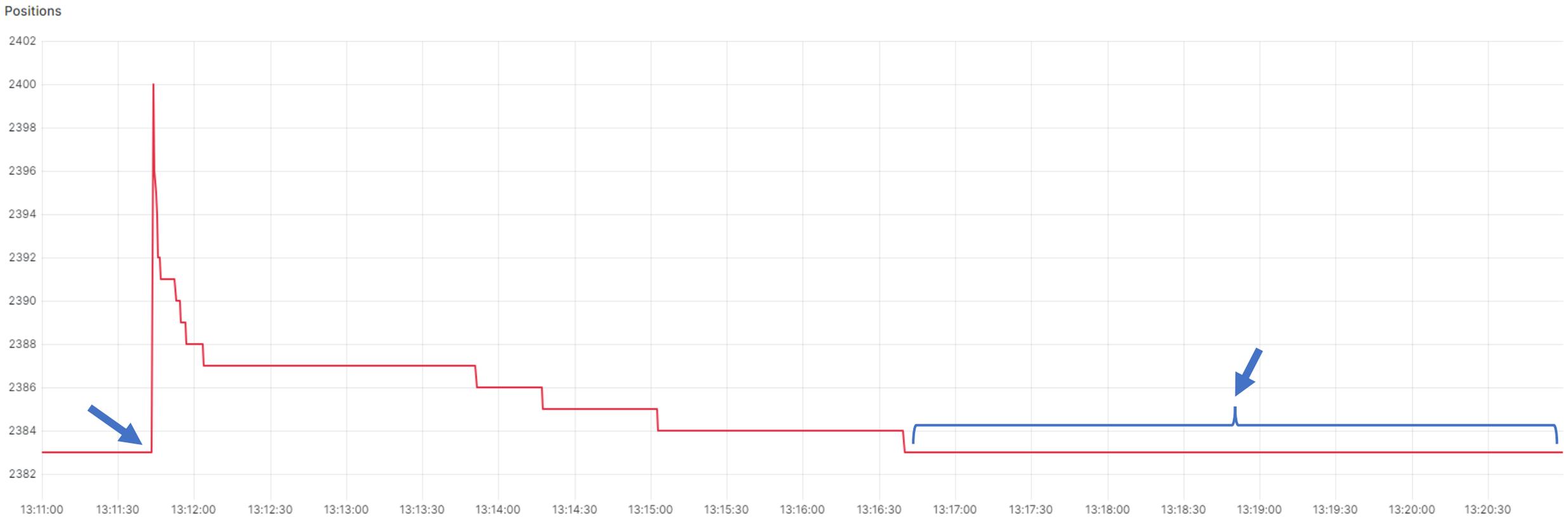
Plateforme de test

Conditions de pilotage

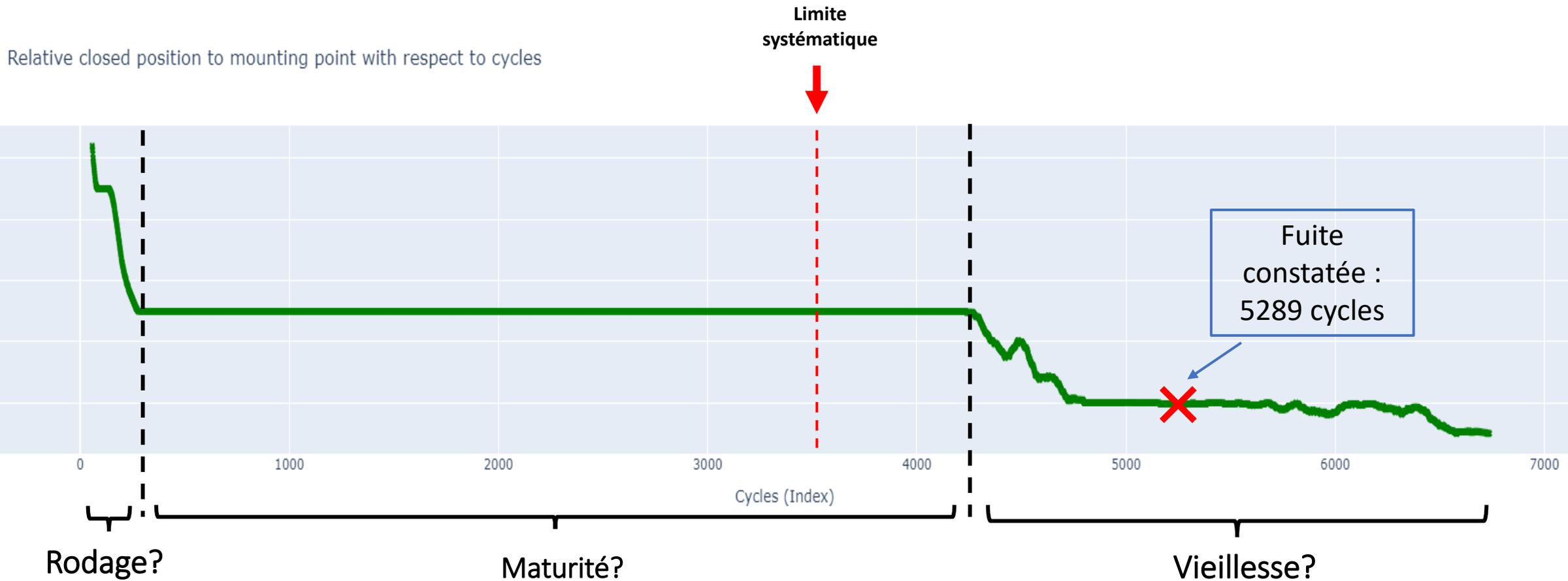
- O/F : 5min
- Maintien fermé : 1h15
- ~2 bars
- ~22°C

Dérive des signaux de potentiométrie

Signal traité : phases de fermeture inter-cycles

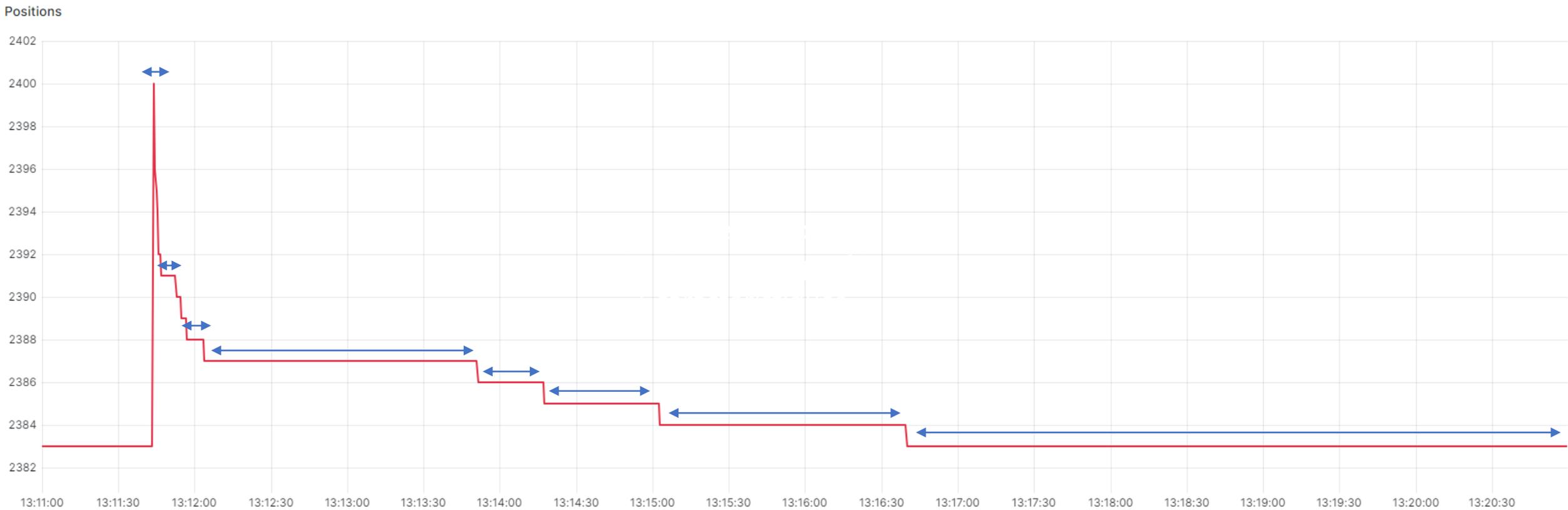


Définition des phases de vie de la membrane



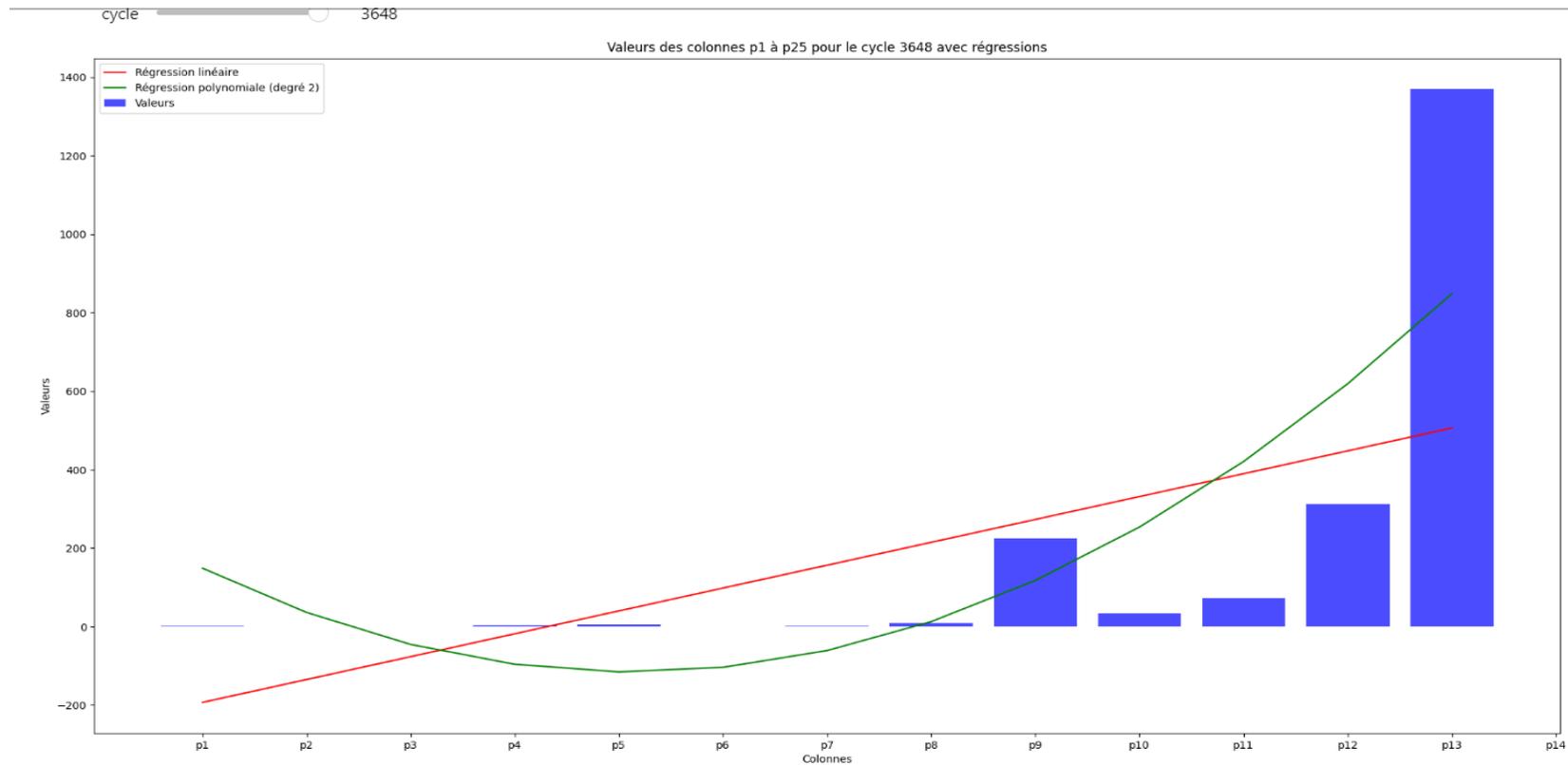
Dérive des signaux de potentiométrie

Signal traité : phases de fermeture inter-cycles



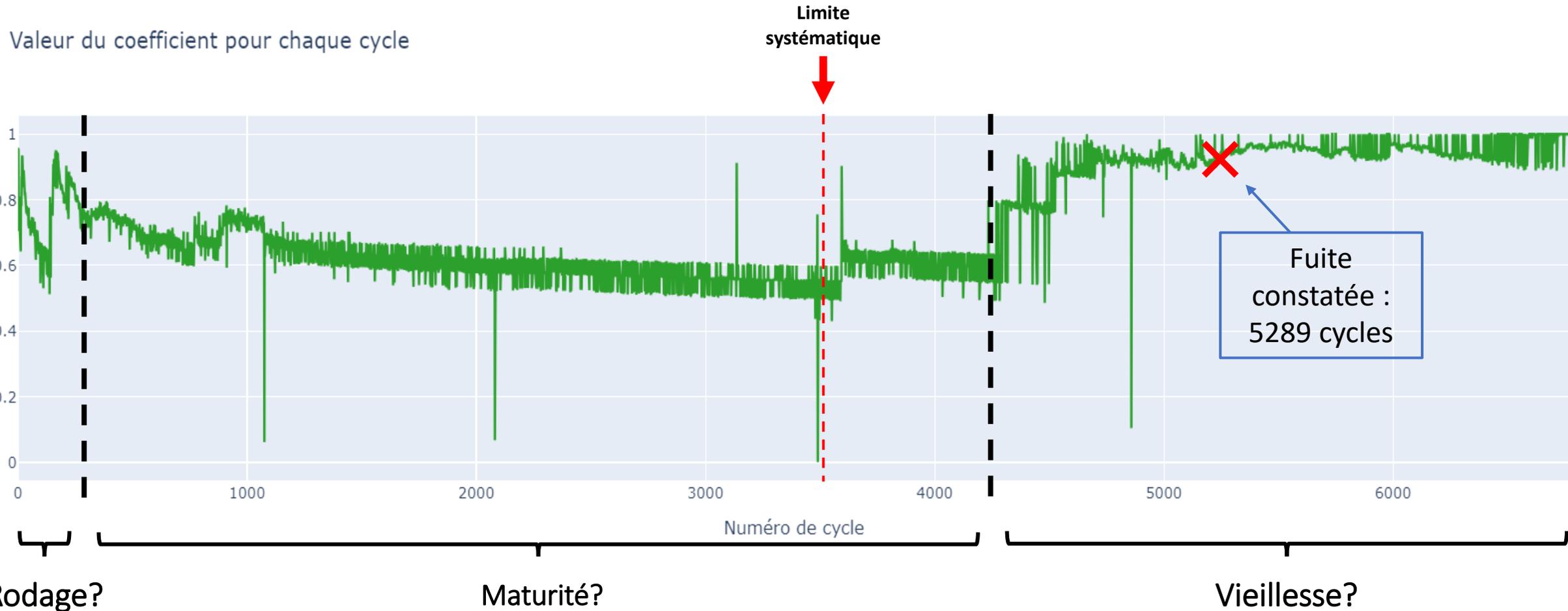
Traitement

Post-traitement par régressions polynomiale et linéaire + normalisation



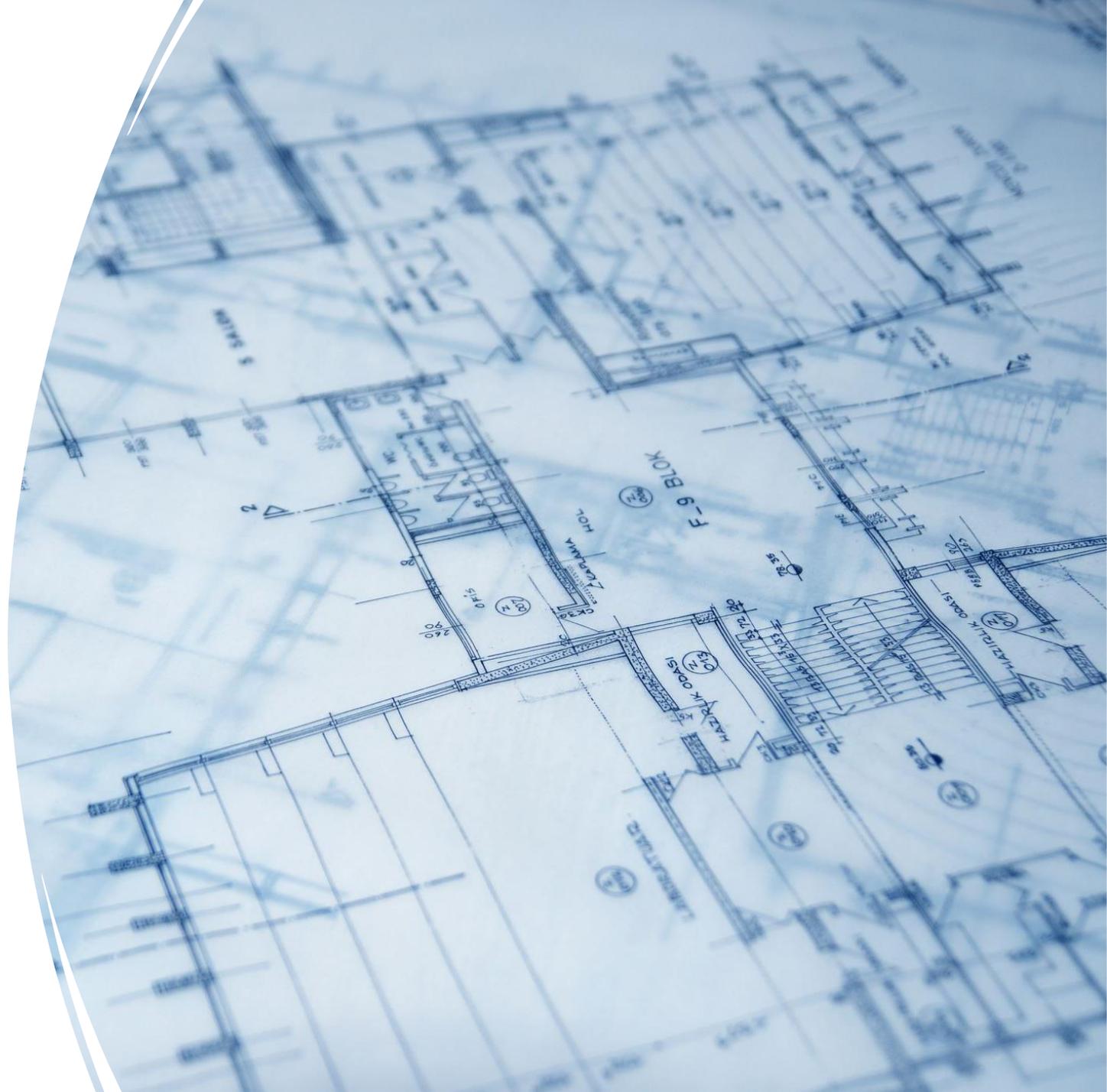
Coefficient de la régression linéaire : 58.25824175824176
Coefficients de la régression polynomiale (degré 2) : [15.53696304 -128.18531469 148.72527473]
Données prises en compte pour le calcul :
[1.00e+00 0.00e+00 0.00e+00 3.00e+00 0.00e+00 0.00e+00 2.00e+00 9.00e+00
2.25e+02 3.30e+01 7.30e+01 3.12e+02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

Définition des phases de vie de la membrane

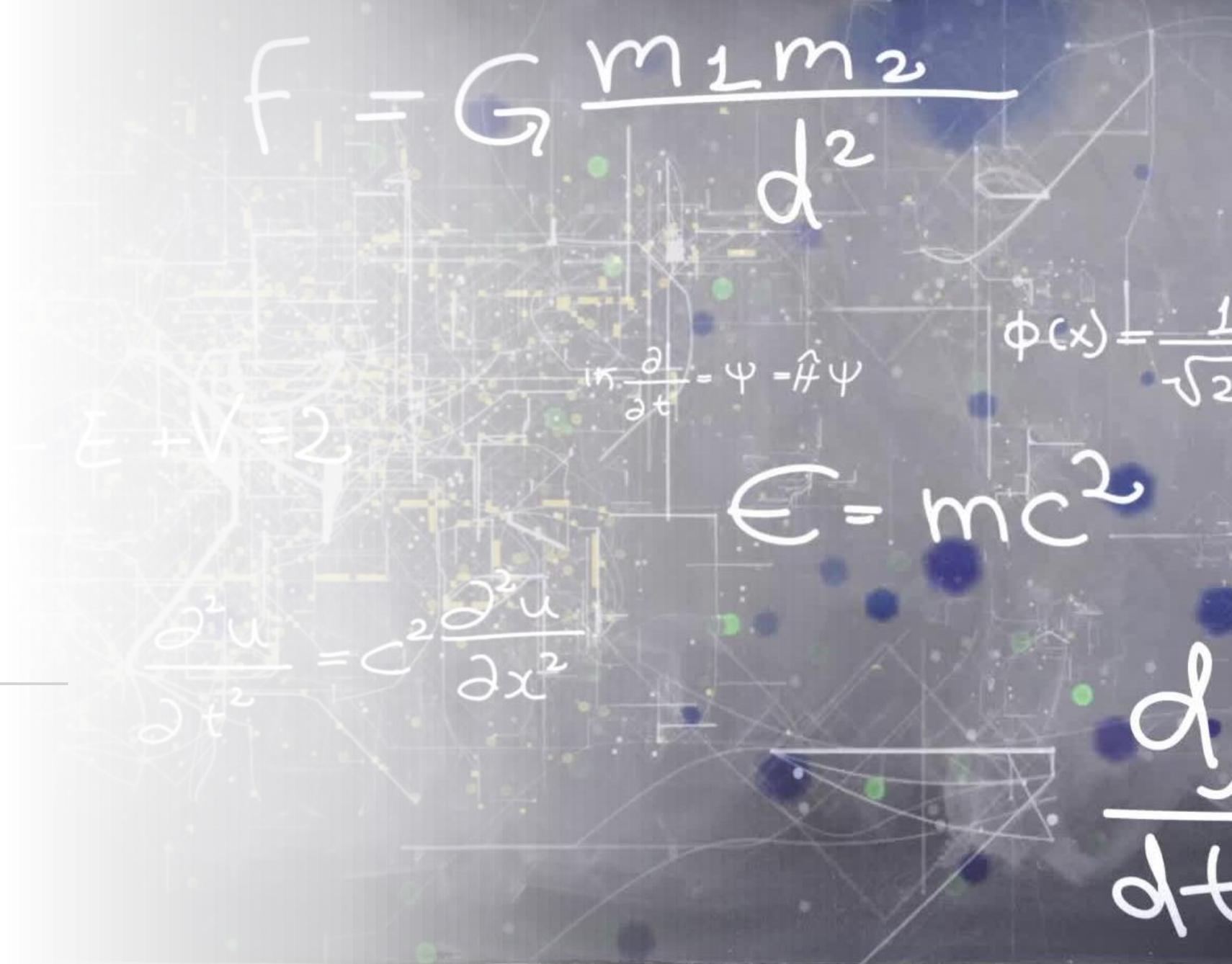


Conclusion

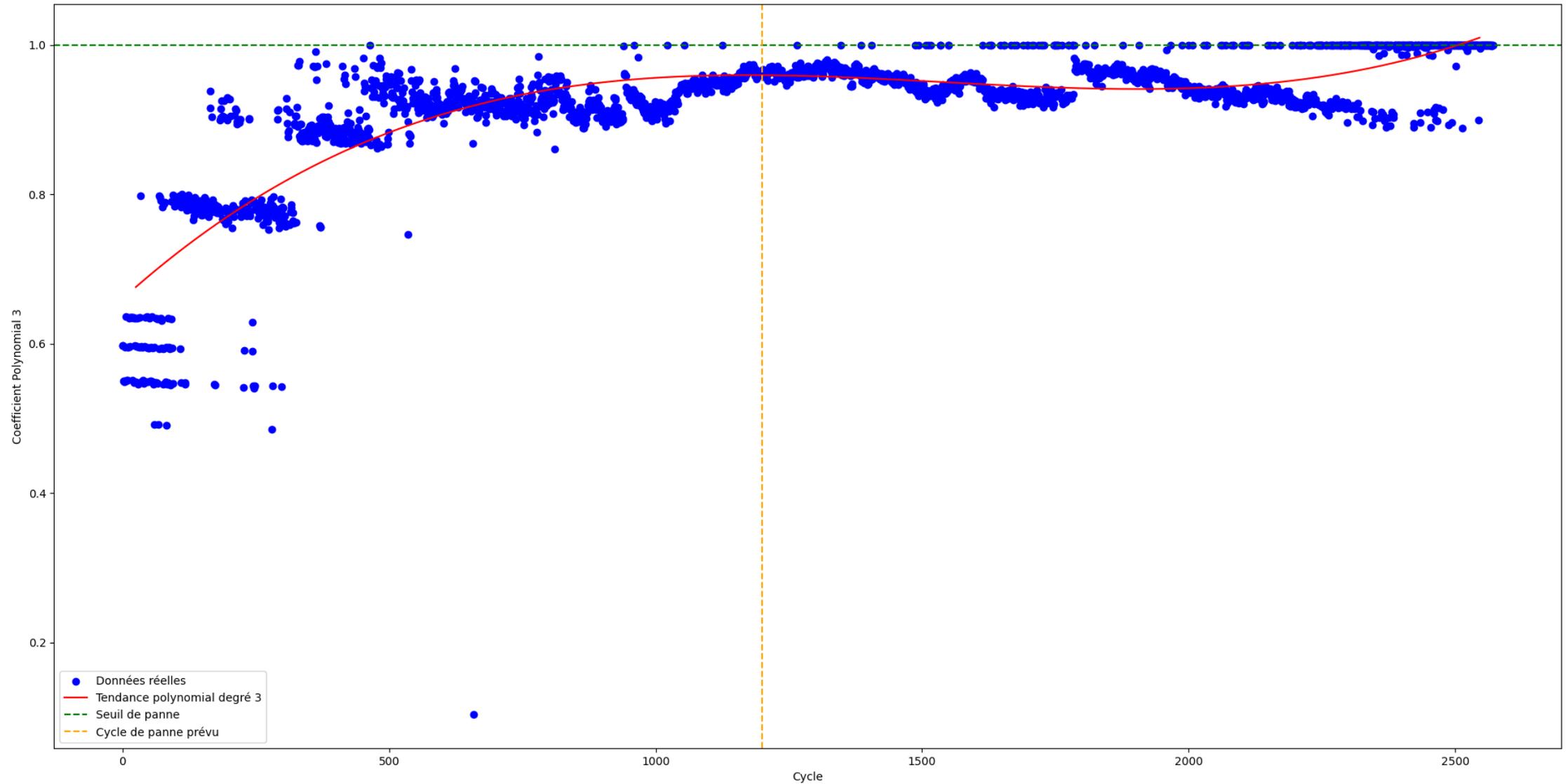
- Possibilité de remettre en cause le plan de maintenance systématique
- Matériel nécessaire est déjà existant et installé
- Pas besoin de modifier et / ou changer la façon de produire



Perspectives



Calcul d'un RUL*

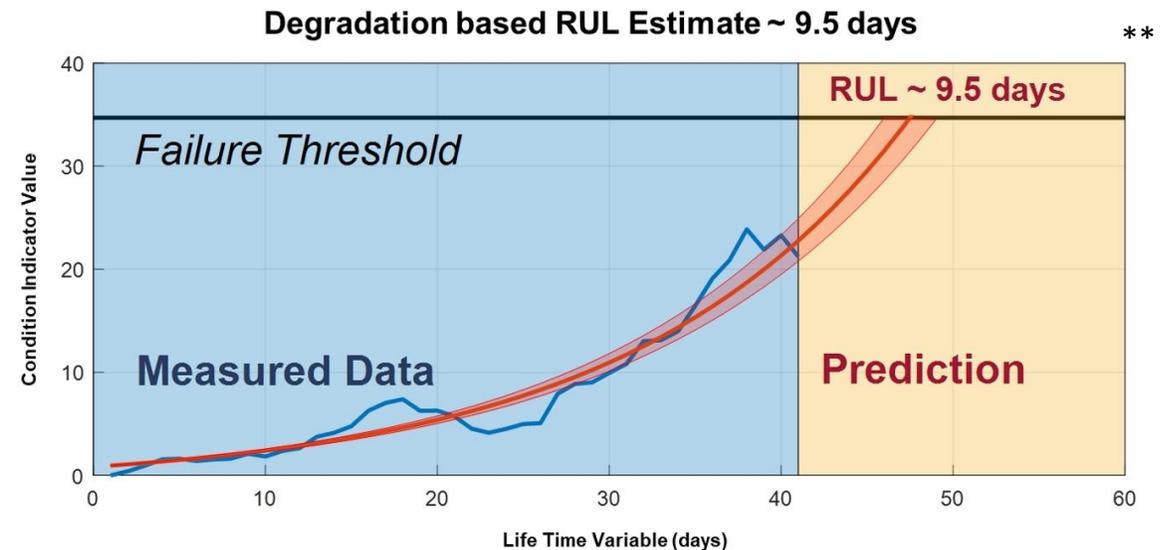


*Remaining Useful Life

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 !

