

INTRODUCTION - OBJECTIF

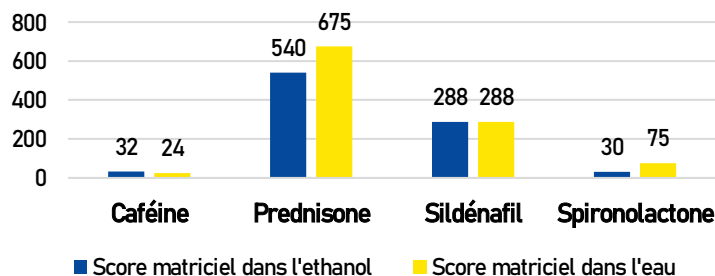
- ❑ Notre établissement souhaite répondre à l'augmentation des **demandes** et des **ruptures** en recourant à des préparations. Les Bonnes Pratiques de Préparation de 2023 nous donne la possibilité **d'augmenter la taille des lots**.
- ❑ Nous nous sommes équipé d'une **géluleuse automatique** (*INCAP SE, Bonapace*) pour automatiser les préparations.



Avec la montée en charge des productions par la géluleuse, notre objectif a été d'élaborer une méthode pour valider le processus de nettoyage entre deux productions de molécules différentes.

RESULTATS

Choix de la molécule « pire des cas »



Plan d'échantillonnage

Parmi les 18 points initialement sélectionnés, le plan d'échantillonnage a identifié 5 points de prélèvement critiques :

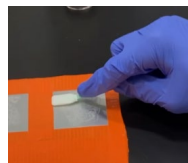
- le **disque doseur**
 - la **trémie**
- la **gouttière de sortie**
- les **moules à gélules**
- la **glissière de scellage**

Validation de la méthode de prélèvement

Dépôt d'un volume de 200uL de prednisone à concentration connue dans du méthanol puis séchage



Réalisation de 2 écouvillonnages désorbés dans 10mL d'éthanol pendant 15 minutes



Analyse du taux de recouvrement sur 12 mesures et 3 opérateurs

Moyenne de recouvrement = $82,0 \pm 9,3$ %
Covariance de répétabilité = **11,0%**
Covariance de reproductibilité = **11,3%**

MATERIEL & METHODES

Les Bonnes Pratiques de Fabrication recommandent la validation du processus de nettoyage par :

La réalisation d'écouvillonnages

L'utilisation d'une approche au « **pire des cas** » afin de choisir la molécule utilisée pour suivi

Pour chaque molécule envisagée dans la géluleuse nous avons analysé :

- La nettoyabilité estimée par le log P
- La solubilité dans l'eau et l'éthanol (solvants envisagés pour le nettoyage)
- La toxicité
- L'activité thérapeutique sans effets et DL50

Pour chaque critère, un score de 1 à 5 a été attribué permettant le calcul d'un score total par molécule, celle ayant le plus haut score étant le « pire des cas ».

L'élaboration d'un plan d'échantillonnage

Par étude matricielle, les critères suivants ont permis d'estimer les points critiques: difficulté du nettoyage, porosité des surfaces, accumulation en routine et contact direct avec la matière première.

Validation de la méthode de prélèvement

Une méthodologie de prélèvement sur aluminium a été étudiée en modifiant plusieurs paramètres : volume de dépôt, nombre d'écouvillons, solvant utilisé, temps de désorption jusqu'à l'obtention d'un **taux de recouvrement supérieur à 70%**.

Le dosage des quantités résiduelles écouvillonnées a été effectué par chromatographie liquide haute performance couplée à barrette de diodes.

DISCUSSION - CONCLUSION

- ❑ La méthode de prélèvement est validée pour les surfaces en **aluminium** et doit être **étendue pour chaque matériau** présent dans la géluleuse : plastique et fonte.
- ❑ La réalisation de ces prélèvements nous permettra dans un second temps de valider le processus de nettoyage de la géluleuse.
- ❑ Enfin, la méthodologie développée permettra également de **valider les opérateurs** sur les étapes de nettoyage et assurer un suivi du processus.