



**HAL**  
open science

# Stratégie de validation de procédés de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : évolution de l'annexe 15 des BPF, introduction de la notion de PDE et gestion de la transition sur un site de production de médicaments liquides non stériles

Julien Leclerc

## ► To cite this version:

Julien Leclerc. Stratégie de validation de procédés de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : évolution de l'annexe 15 des BPF, introduction de la notion de PDE et gestion de la transition sur un site de production de médicaments liquides non stériles. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297875

**HAL Id: hal-03297875**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297875>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2019**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 Janvier 2019

sur un sujet dédié à :

**STRATEGIE DE VALIDATION DE PROCEDES DE NETTOYAGE DANS  
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : ÉVOLUTION DE L'ANNEXE 15 DES  
BPF, INTRODUCTION DE LA NOTION DE PDE ET GESTION DE LA  
TRANSITION SUR UN SITE DE PRODUCTION DE MEDICAMENTS  
LIQUIDES NON STERILES**

pour obtenir

**le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

par

**LECLERC Julien**

né

le 16 Juin 1990 à NANCY (54)

**Membres du Jury**

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Mme. Marie PORET, Pharmacien Libérateur de lots, Unither Liquid Manufacturing  
Colomiers

M. Pierre WOURMS, Pharmacien Chef de Service, Centre Hospitalier de Saint-Nicolas  
de Port

M. Jean-Louis MERLIN, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier Institut de  
Cancérologie de Lorraine



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2018-2019**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référent dotation sur projet (DSP)**

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Dominique DECOLIN

**Responsabilités**

**Filière Officine**

**Filière Industrie**

**Filière Hôpital**

**Pharma Plus ENSIC**

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

**ERASMUS**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Claude VIGNERON

-

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Michel JACQUE  
Pierre LABRUDE  
Vincent LOPPINET  
Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

François BONNEAUX  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine CAPIZZI BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

**ENSEIGNANTS (suite)**

## Section CNU\*

## Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	86	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

## **SERMENT DES APOTHICAIRES**

**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# Remerciements

---

## Aux membres du jury,

À mon **président du jury et co-directeur de thèse, Monsieur le Professeur Philippe MAINCENT**, Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Nancy, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus vive reconnaissance et de mon plus profond respect.

À ma **directrice de thèse, Mme Marie PORET**, Pharmacien Assurance Qualité Produits Libérateur de lots, un immense et sincère merci d'avoir accepté la direction de cette thèse, pour ta sympathie, ton humour et tes encouragements lors de notre collaboration chez ULM, je te souhaite plein de réussite et de bonheur pour la suite de ta carrière au pays de l'Empire du Milieu.

À Monsieur **Pierre WOURMS**, Pharmacien Chef de Service du Centre Hospitalier de Saint-Nicolas de Port, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury avec toute la sympathie et la spontanéité qui est la vôtre. Veuillez trouver dans le contenu de cette thèse la continuité des travaux effectués sous votre encadrement lors de mon stage industriel chez vous et l'expression de mes remerciements les plus sincères.

À Monsieur **Jean-Louis MERLIN**, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier à l'Institut de Cancérologie, merci de me faire l'honneur de participer à ce jury. Veuillez croire en ma plus profonde reconnaissance.

## À mes parents,

Un immense merci plein d'amour à vous deux pour m'avoir offert une enfance et une jeunesse si merveilleuse, de m'avoir toujours soutenu dans mes choix professionnels et de loisirs et de m'avoir laissé faire ce j'avais envie de faire. Merci d'être là pour moi et pour votre amour tout simplement, je vous aime.

À **Maman**, pour ton amour et ta gentillesse, pour m'avoir toujours prodigué de bons conseils quand j'en avais besoin et pour avoir accepté de me laisser partir loin de la Lorraine, je serai toujours là pour toi malgré la distance.

À **Papa**, pour ton amour aussi, pour m'avoir transmis la passion de la musique et du football et d'avoir accepté que je fasse le 2<sup>ème</sup> choix. Merci de m'avoir fait hériter de ton humour et de ta pitrerie mais aussi du caractère de râleur parfois, je serai toujours là pour toi également.

# Remerciements

---

## À ma belle Alizé,

Déjà 2 ans à tes côtés et que de beaux moments passés avec toi, que ce soit de belles vacances au soleil ou même un simple film sous un plaid, merci pour tout ton amour, ta gentillesse et ton soutien, quel bonheur de t'avoir rencontré, vivement toutes les prochaines années avec toi ma Lily !

## À ma famille,

À mes **grand-mères**, merci pour votre amour et pour la belle enfance que j'ai eu grâce à vous, j'espère que vous êtes fiers de votre petit-fils et que les papys le seront aussi de là où ils sont, je vous embrasse tendrement.

A mes **oncles, tantes, cousins, cousines**, merci pour tous les bons moments passés lors des retrouvailles et repas de famille et de votre soutien.

## À mes loulous,

**Camille, Léa** quelle rencontre improbable que vous deux, entre une qui a grandi dans un trou paumé du Gers situé à côté de ma première année de vie dans le Sud-Ouest et un qui a fait son stage de fin d'études dans la seule usine de la ville où j'ai vécu pendant 20 ans, je crois que nous étions faits pour nous rencontrer dans cette belle colocation toulousaine ! Merci pour tous les bons moments partagés avec vous, une belle amitié s'est construite et j'espère qu'elle durera longtemps, vous ne vous débarrasserez pas de moi aussi facilement croyez-moi !

**Ma Léa**, bravo pour ton diplôme tu deviendras une très grande architecte c'est certain ! Continue à chanter à tue-tête Céline et Fishbach, je crois en ton potentiel de future chanteuse ! Je t'embrasse bien fort.

**Mon Camille**, merci de m'avoir supporté pendant ces 2 ans de colocations, je suis très heureux d'avoir partagé tous ces bons moments avec toi et j'en espère encore plein d'autres, je te considère aussi un peu comme mon frère à présent, je t'embrasse bien fort aussi

# Remerciements

---

## À mon Toinou,

Une très belle rencontre et une forte amitié s'est créée avec toi aussi **mon Toinou**, merci pour tous les bons moments avec toi à Toulouse comme les bonnes menthes à l'eau, les bons burgers au Carson, le festival Garorock, les fêtes de Bayonne et ton chaleureux accueil lors de mes WE parisiens, je t'embrasse en attendant de te revoir vieux frère !

## À la famille de la coloc des Fontaines

Je suis arrivé à Toulouse en Septembre 2014 dans un studio dans une résidence au 13 Rue des Fontaines à Saint Cyprien sans connaître une seule personne. 4 ans et demi plus tard, j'ai quitté mon studio mais je n'ai pas changé d'adresse et j'aurai rencontré pas loin de 80 personnes et une nouvelle famille dans cette grande auberge espagnole qu'est la coloc des Fontaines !

Mes 4 folles inséparables (**Emilie, Laulau, Manon et Nono**), mes petits Irlandais (**Cathal, John, Roz, et Niamh**), le gang des mecs du haut (**Jonathan, Prab, Mathieu, Nacho, Miguel**), l'équipe des amateurs de vin rouge (**Sophie, Cari Caro, Marie, Nico**), les palois et festayres de l'ESC (**Sarah L, Adriana, François**), les autres Erasmus (**Ambre, Zen, Julie, Andrea, Léo**), les ingénieurs aéronautiques doux rêveurs à la vue d'un avion (**Thotho, Léo, Simo, Colin**), les zozos un peu sportifs mais surtout champions de l'apéro (**François, Alex, Alexis, Mehdi, Thibaut, Bruno, Frank, Maxime, Riquier**) sans oublier les autres (**Stéphanie, Sarah P, Cricri, Carole, Eve, Marcos**) : tout simplement merci pour toutes ces folles aventures passées avec vous, tous ces souvenirs resteront gravés en moi, je vous embrasse tous.

## À tous mes amis Lorrains,

À mon plus fidèle ami **Julien**, en bon fils unique que je suis, je t'ai toujours considéré comme mon frère, on aura fait toutes les bêtises du monde ensemble, je suis fier de cette belle amitié, merci pour tous les bons moments passés avec toi, notre amitié durera pour la vie, vivement les prochains moments de rigolade ensemble, la bise jeune gourgandin !

**Lisa, Mehdi, Florian, François, Anaïs, Anne-Charlotte, Sébastien, Florent, Cyrielle** et pardon pour tous les autres que j'oublie, merci pour tous les bons moments de passés avec vous sur les bancs de l'Embanie, le foyer du lycée Loritz, le dancefloor des Caves et du Circus et les innombrables parties de biskit passées ensemble. Je vous garde dans mon cœur malgré la distance, je vous attends dans le Sud-Ouest à présent !

# Remerciements

---

## À tous les amis de la Faculté de Pharmacie de Nancy et de Toulouse

**Matthieu, Julia, Lucas, Caroline, Emmanuelle, Victoria, Sophie L, Sophie T, Chloé, Morgane, Margaux, Marine, Pauline, Pierre, Célia, Maxime, Mathilde, Dimitri, Camille, Alexis** et tous mes autres camarades que j'ai pu rencontrer au cours de ces 5 merveilleuses années d'études à la Faculté de Pharmacie de Nancy, merci pour tous les bons moments passés avec vous sur les bancs des amphis Lebrun, Parisot et Steinmetz, l'entraide pendant les TP de MPA et de chimie orga, le soutien pendant les révisions et les moments de stress intenses des EC de 3A et 4A mais aussi pour tous les moments de rigolades et d'excès au cours du WEI, du gala Pharma, des soirées inter promos et des très nombreuses soirées étudiantes ! Le groupe 3 restera à jamais le meilleur des groupes !

**Cécile, Magali, Claire, Camille, Asma, Anne, Kali, Robin** et tous mes autres camarades que j'ai pu rencontrer au cours de ma dernière année d'études au M2 PPQCPS à Toulouse, merci pour tous les bons moments passés avec vous pendant les cours et pour toutes les dernières soirées étudiantes passées avec vous dans cette belle ville de Toulouse où l'on danse sur les tables dans les bars et où j'étais souvent le seul homme de la bande !

## À mes professeurs, maitres de stage et collègues

Merci à tous **mes professeurs**, qui auront plutôt bien travaillé finalement.

À M. **Christian COTTEL**, je vous remercie pour m'avoir accueilli dans votre pharmacie lors de tous mes stages officinaux et pour votre sympathie.

À Mme **Aude TROULAY** et M. **Teddy LEGER**, merci de m'avoir encadré au sein de votre service sur le site Pierre Fabre à Aignan lors de mon stage de 5<sup>ème</sup> année et pour tous les bons conseils apportés.

À Mme **Cécile BONNY** et M. **Jean-François RACAUD**, merci d'avoir accepté ma candidature au sein de votre service sur le site ULM lors de mon stage de fin d'études. Cécile, je te remercie pour tous les bons conseils apportés, pour m'avoir fait confiance et beaucoup œuvré pour mon recrutement, je te dois beaucoup et t'en suis énormément reconnaissant, désolé d'avoir mis tout ce temps à écrire cette thèse, ma participation aux astreintes arrive !

À Mme **Emilie JULIEN**, tu as repris la responsabilité du service Qualif/Valid avec brio grâce à l'expertise et la persévérance qui te caractérisent, je te remercie pour ta générosité, tes conseils et la confiance que tu m'accordes sur la réalisation de mes sujets.

À tous mes collègues, **Floriane, Sarah, Matthieu, Agnès, Roxane, Sonia, Christophe, Nathalie, Valérie, Régis, Charline, Amira, Fatima**, merci pour les bons moments au sein d'ULM et en afterwork, de me supporter lorsque je râle et de votre aide sur mes sujets lorsque j'en ai besoin.

# Table des matières

---

INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE I : MAITRISE DE LA CONTAMINATION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	3
Chapitre 1 : La contamination	4
A. Les grands types de contaminants	4
1. Les particules inertes	4
2. Les microorganismes et particules viables	5
3. Les contaminants chimiques	5
B. La contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique	5
1. Définition	5
2. Sources et vecteurs de la contamination croisée	6
Chapitre 2 : La maîtrise de la contamination	9
A. Maîtrise préventive de la contamination par la méthode des « 6M »	9
1. La Main d'œuvre : le personnel	9
2. Le Milieu : les locaux et l'air	10
3. Le Matériel	14
4. Les Matières	15
5. Les Méthodes et le Management	15
B. Maitrise curative de la contamination : le nettoyage	16
1. Les 10 règles d'or du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique	16
2. Les paramètres influençant le nettoyage	17
3. Les différents types de nettoyage	19
4. Les produits de nettoyages	21
PARTIE II : LA VALIDATION DES PROCEDES DE NETTOYAGE	34
Chapitre 1 : Cadre réglementaire européen du médicament et évolution des exigences pour la validation de nettoyage	35
A. Cadre réglementaire européen du médicament	35
1. Le Code de la Santé Publique	35
2. Les normes ICH	36
3. Le dossier d'AMM et le format CTD	37
4. Les Good Manufacturing Practices (GMP) / Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)	38
B. Évolution des exigences européennes sur la validation du nettoyage	39
1. Introduction de la guideline EMA du 20 Novembre 2014	39
2. Évolution de l'Annexe 15 des BPF chapitre « Validation du nettoyage »	45
Chapitre 2 : La stratégie de validation de nettoyage	48
A. Principe de la validation de nettoyage	48
1. Définition et objectifs de la validation de nettoyage	48
2. Les acteurs de la validation de nettoyage	49
3. Les différents types de validation	50

# Table des matières

---

B.	Les prérequis à la validation du nettoyage	51
1.	Les équipements à nettoyer	51
2.	Le matériel de nettoyage	54
3.	Les méthodes de nettoyage et le personnel	56
C.	La démarche globale de validation du nettoyage	58
1.	Choix de la politique de validation de nettoyage	59
2.	Groupage des équipements et sélection des produits « pire cas » par approche matricielle	60
3.	Sélection des contaminants à rechercher et établissement des critères d'acceptation	68
4.	Sélection des méthodes de prélèvements et d'analyses	74
5.	Validation des méthodes de prélèvements et d'analyses	78
6.	Définition des conditions d'études de validation	81
7.	Maintien de l'état validé et revalidation	85
D.	Le système documentaire de la validation de nettoyage	86
1.	Le Plan Directeur de Validation	86
2.	Le protocole de validation	87
3.	Le rapport de validation	88
PARTIE III : APPLICATION PRATIQUE D'UNE VALIDATION DE NETTOYAGE SELON LES NOUVELLES EXIGENCES BPF SUR UN SITE PHARMACEUTIQUE MULTI-PRODUITS DE FORMES LIQUIDES NON STERILES		89
Chapitre 1 : Contexte, choix de la politique de validation de nettoyage et prérequis		90
A.	Contexte et choix de la politique de validation de nettoyage	90
1.	Le type d'activité de l'entreprise et le cadre	90
2.	Choix de la politique de validation de nettoyage	90
3.	L'équipement et les produits concernés	90
B.	Les prérequis de la validation de nettoyage	91
1.	La qualification des produits de nettoyage	91
2.	La procédure de nettoyage de l'équipement et la formation du personnel	92
3.	La qualification de l'équipement et du système de lavage	92
Chapitre 2 : Élaboration de la stratégie de validation de nettoyage de l'équipement		93
1.	Le recueil des données	93
2.	Détermination du produit pire cas de nettoyage	94
3.	Établissement des critères d'acceptation	95
4.	Les méthodes de prélèvements et d'analyses	96
5.	Les conditions de validation	99
Chapitre 3 : Résultats et conclusion		103
CONCLUSION		104
BIBLIOGRAPHIE		107
GLOSSAIRE		111
ANNEXES		114

# Liste des tableaux

---

Tableau I : Classification des ZAC en fonction de la contamination particulaire .....	12
Tableau II : Classification des ZAC en fonction de la contamination microbienne.....	12
Tableau III : Comparaison du nettoyage automatique avec le nettoyage manuel .....	21
Tableau IV : Avantages et inconvénients des différents types de tensioactifs .....	28
Tableau V : Spectre d'activité des principales familles de désinfectants .....	30
Tableau VI : Mode d'action des principales familles de désinfectants .....	31
Tableau VII : Avantages et inconvénients des principales familles de désinfectants.....	32
Tableau VIII : Exigences communes entre les 2 versions de l'Annexe 15 et précisions apportées .....	46
Tableau IX : Nouvelles exigences de l'Annexe 15 des BPF pour la validation du nettoyage .....	47
Tableau X : Modèle de matrice produits/équipements .....	61
Tableau XI : Cotation de la nettoyabilité des produits .....	63
Tableau XII : Cotation de la solubilité dans l'eau du traceur .....	63
Tableau XIII : Cotation de la toxicité en fonction de la valeur de PDE .....	64
Tableau XIV : Cotation de la toxicité en fonction de la valeur de DL50 .....	64
Tableau XV : Exemple de matrice pire cas basée sur la nettoyabilité/solubilité.....	65
Tableau XVI : Avantages / Inconvénients de l'approche matricielle basée sur la nettoyabilité/solubilité ...	66
Tableau XVII : Exemple de matrice pire cas basée sur la nettoyabilité/solubilité et la toxicité .....	66
Tableau XVIII : Avantages / Inconvénients de l'approche matricielle basée sur la nettoyabilité/solubilité.	67
Tableau XIX : Avantages/Inconvénients des méthodes de groupage.....	67
Tableau XX : Avantages/Inconvénients des méthodes de prélèvements.....	75
Tableau XXI : Avantages/Inconvénients et application des méthodes d'analyses physico-chimiques.....	77
Tableau XXII : Avantages/Inconvénients des méthodes de prélèvements.....	77
Tableau XXIII : Évaluation de la criticité de nettoyage des parties d'un équipement .....	82
Tableau XXIV : Classification des produits finis liquides en fonction du risque chimique.....	94
Tableau XXV : Évaluation de la criticité de nettoyage des points de prélèvements de l'équipement SGC299	
Tableau XXVI : Analyse de risques AMDEC du procédé de nettoyage de la remplisseuse SGC2.....	101
Tableau XXVII : Répartition des différentes valeurs de criticité des paramètres du risque.....	102
Tableau XXVIII : Nombre de sessions de validation à réaliser en fonction de la robustesse du nettoyage	102
Tableau XXIX : Synthèse des résultats obtenus lors de validation de nettoyage de l'équipement SGC2 ..	103

# Liste des figures

---

Figure 1 : Échelle des dimensions particulières .....	4
Figure 2 : Échelle des dimensions biologiques .....	5
Figure 3 : Approche 6M des sources de contaminations croisées.....	6
Figure 4 : Organisation générale des locaux dans l'industrie pharmaceutique.....	11
Figure 5 : Principe des cascades de pression des locaux.....	13
Figure 6 : Cercle de Sinner.....	17
Figure 7 : Choix d'un détergent en fonction de la nature de la souillure.....	22
Figure 8 : Composition générale d'un détergent.....	23
Figure 9 : Structure générale d'un tensioactif .....	25
Figure 10 : Les différents types de tensioactifs.....	26
Figure 11 : Composition chimique de l'EDTA tétrasodique dihydraté .....	28
Figure 12 : Description du format CTD .....	37
Figure 13 : Relation dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence .....	41
Figure 14 : Les étapes de qualification d'un équipement.....	52
Figure 15 : Approche des calculs des critères d'acceptation basée sur le risque patient .....	69
Figure 16 : Caractéristiques des principales méthodes d'analyses physico-chimiques .....	76
Figure 17 : Schéma de l'installation et du circuit de nettoyage de l'équipement SGC2.....	91
Figure 18 : Geste opératoire de prélèvement de surface par écouvillonnage.....	97
Figure 19 : Échantillonnage des points de prélèvements pour la validation de nettoyage de l'équipement SGC2 .....	100

# Liste des abréviations

---

AC	Article de Conditionnement
ACP	Air Comprimé Process
AMM	Autorisation Mise Marché
AEM	Agence Européenne du Médicament
ANMV	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
API	Active Pharmaceutical Ingredient
APA	Acide Péracétique
BIB	Bag In Box
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CCM	Chromatographie Couche Mince
CSP	Code Santé Publique
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
COT	Carbone Organique Total
CPG	Chromatographie Phase Gazeuse
CTD	Common Technical Document
CV	Coefficient de Variation
ECP	Eau Chaude Process
EF	Eau Froide
EMA	European Medicines Agency
EPU	Eau Purifiée
EPDM	Ethylène-Propylène-Diène Monomère
FAT	Factory Acceptance Test
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Practices
HSE	Hygiène Sécurité Environnement
ICH	International Conference on Harmonisation
IDC	Indice De Criticité
LAL	Lysat d'Amoebocyte de Limule
LD	Limite de Détection
LQ	Limite de Quantification
PDV	Plan Directeur Validation
UE	Union Européenne
UFC	Unité Formant Colonie
URS	User Requirement Specifications
SAT	Site Acceptance Test
STE	Surface Train d'Équipement
TACT	Température Action Concentration Temps
TB	Tri-Blender
WC	Worst Case
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée



# INTRODUCTION GENERALE

---



Dans l'industrie pharmaceutique, toutes les opérations de production (fabrication, conditionnement et contrôles) doivent être maîtrisées et obéir à des règles strictes afin de garantir les trois éléments essentiels caractérisant un médicament : la qualité, l'efficacité et la sécurité vis-à-vis du patient.

Cependant, au cours de son cycle de production, un médicament est exposé à de multiples risques de contamination notamment le risque de contamination croisée dans le cas de l'utilisation d'équipements non dédiés (utilisation d'un même équipement pour plusieurs produits).

Un des éléments clés de la lutte contre la contamination croisée est la validation du nettoyage : il s'agit de « démontrer, de manière scientifique et documentée, l'efficacité et la reproductibilité » d'un procédé de nettoyage. La validation du nettoyage permet donc de prouver que la surface d'un équipement ne présente pas une contamination résiduelle supérieure à un critère d'acceptation défini assurant ainsi la garantie d'un médicament sûr et efficace pour le patient dans le cas de son utilisation.

Ainsi, les autorités réglementaires du monde de l'industrie pharmaceutique telles que l'ANSM (France), l'EMA (Union Européenne) ou la FDA (États-Unis) exigent que le nettoyage des équipements de production soient validés afin de garantir la maîtrise du risque de contamination croisée.

En Décembre 2015, le chapitre « Validation de Nettoyage » de l'Annexe 15 « Qualification / Validation » a été modifié et a entraîné une profonde remise en question de la part des industriels dans leur stratégie de validation de nettoyage suite à la mise en place de limites d'acceptation basées sur la santé du patient. De nombreux groupes de travail et guides de recommandations ont vu le jour au cours des trois dernières années afin d'aider les professionnels à répondre aux nouvelles exigences.

Cette thèse d'exercice aura donc pour finalité de présenter un travail sur la mise en place d'une stratégie de validation de nettoyage en conformité avec les nouvelles exigences réglementaires BPF/GMP sur un site de production multi-produits de médicaments liquides non stériles.

Nous verrons donc dans un premier temps les différentes sources de contamination dans l'industrie pharmaceutique et les moyens de luttés associés.

Dans un second temps, nous nous intéresserons à la validation des procédés de nettoyage en commençant tout d'abord par préciser le cadre réglementaire et l'évolution des exigences de l'Annexe 15 des BPF/GMP dans la partie « Validation de nettoyage » avec plus particulièrement l'intégration de la donnée PDE basée sur une évaluation toxicologique.

Puis ensuite nous détaillerons la démarche globale de stratégie de validation de nettoyage, avec notamment l'intégration des données toxicologiques PDE dans le calcul des limites d'acceptation des résidus chimiques.

Enfin, dans un dernier temps, nous aborderons un exemple pratique de mise en place d'une validation de nettoyage selon les nouvelles exigences de l'Annexe 15 des BPF/GMP sur le site de production d'Unither Liquid Manufacturing à Colomiers, site spécialisé dans la fabrication de médicaments liquides non stériles sous formes d'unidoses ou multidoses.



**PARTIE I : MAITRISE DE LA  
CONTAMINATION DANS L'INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE**

---



## Chapitre 1 : La contamination

La contamination est l'un des ennemis majeurs de l'activité pharmaceutique industrielle. En effet, un médicament est quasi constamment soumis au risque de contamination lors de sa fabrication et son conditionnement dû à la multiplicité des moyens (humains et matériels) mis en œuvre pendant le procédé de fabrication et à la multitude de facteurs environnants.

Afin de garantir la **sécurité** des patients, l'**efficacité** et la **qualité** du médicament (incluant également la bonne maîtrise des procédés de fabrication), des moyens de lutte doivent donc être impérativement mis en place par les industriels afin de maîtriser et d'éviter les contaminations.

Cela doit passer dans un premier temps par une phase d'analyse de risque afin de comprendre quels sont les différents types de contaminants possibles pour le médicament, leur(s) impact(s) sur celui-ci et le(s) risque(s) engendré(s) ; puis dans un second temps, une fois le(s) risque(s) identifié(s), de mettre en place une stratégie de maîtrise de ce(s) risque(s).

### A. Les grands types de contaminants

Traditionnellement, les contaminants sont classés en 3 grandes catégories [1]:

- Les particules inertes : on parle de **contamination particulaire** ;
- Les microorganismes et particules viables : on parle de **contamination microbiologique** ;
- Les contaminants chimiques : on parle de **contamination chimique ou moléculaire**.

#### 1. Les particules inertes

Les contaminants particulaires sont des substances (particules inertes, poussières, fibres, bouts de plastiques ou toutes autres substances) qui ne font pas parties de la composition du produit fabriqué. Ces contaminants ont plusieurs origines : tellurique, usure des équipements et des machines, vêtements (fibres...), humaine (renouvellement de la peau), procédés de fabrication (opérations chimiques ou mécaniques), matières premières utilisées... [1]

Les particules sont, en première approche, caractérisées par leur diamètre exprimé en micromètre ( $\mu\text{m}$ ) et sont présentées dans la figure ci-dessous : [1]

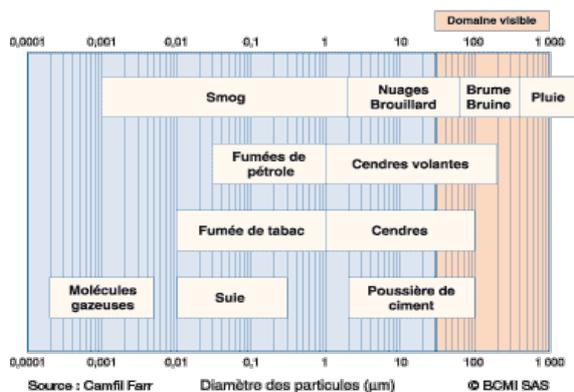


Figure 1 : Échelle des dimensions particulaires

## 2. Les microorganismes et particules viables

Ce type de contaminants regroupe l'ensemble des organismes vivants de petite taille tels que les **levures, moisissures, bactéries, virus**. La figure ci-dessous présente les différents types de microorganismes et leurs dimensions : [1]

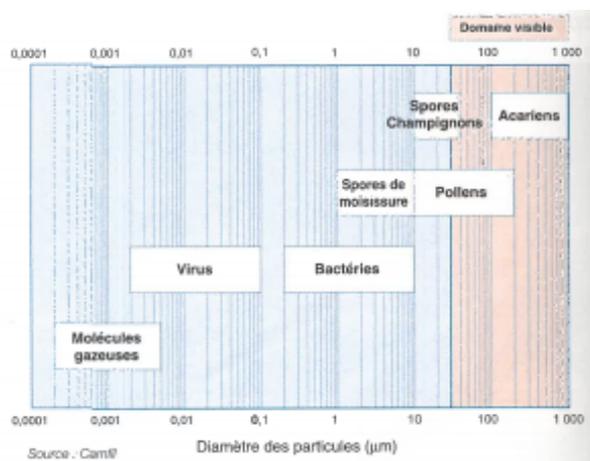


Figure 2 : Échelle des dimensions biologiques

Dans des conditions favorables (de température, d'humidité, de pH, de milieu nutritif...), ces microorganismes ont la particularité de se multiplier très rapidement, de coloniser les surfaces et de créer des biofilms. La quasi-totalité des microorganismes présents dans l'environnement sont fixés sur des surfaces ou sur des particules.

Au sein d'un organisme hôte tel que l'Homme, un microorganisme peut présenter un risque infectieux (capacité de multiplication pouvant entraîner une maladie) ou un risque infectieux (par production d'une toxine par exemple). [1]

## 3. Les contaminants chimiques

La contamination chimique consiste en la présence d'éléments chimiques indésirables de concentration plus ou moins importante pouvant aller jusqu'à la concentration moléculaire (souvent exprimée en ppm).

Les contaminations chimiques peuvent être présentes sous forme de fines particules ou aérosols (solides ou liquides) ou de gaz. Il s'agit de **résidus de principes actifs, de produits de dégradation ou d'agent de nettoyage**. [1]

### **B. La contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique**

#### 1. Définition

Dans l'industrie pharmaceutique, tous les textes réglementaires et guides de références telles que les Bonnes Pratiques de Fabrication utilisent le terme de **contamination croisée** (« cross-contamination » en anglais).

On entend par contamination croisée, la contamination généralement chimique, d'un produit par un autre, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire d'un équipement de production par exemple.

Cette contamination peut se produire : [2]

- Lors de la fabrication simultanée de deux produits dans des zones voisines : on parle alors de **contamination simultanée** ;
- Ou lors de la fabrication successive de deux produits sur les mêmes équipements : il s'agit alors d'une **contamination successive**.

Cependant, la notion de contamination croisée ne doit absolument pas être réduite à une contamination chimique : le risque de contamination croisée d'un produit fini par des microorganismes (contamination microbiologique) ou des particules /corps étrangers (contamination particulaire) est également très important à prendre en compte dans l'industrie pharmaceutique.

## 2. Sources et vecteurs de la contamination croisée

Les Bonnes Pratiques de Fabrication définissent l'origine des contaminations croisées comme étant « la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs ». [3]

Les sources et les vecteurs de contaminations croisées dans l'industrie pharmaceutique peuvent donc être multiples, il est possible de les résumer grâce à la **méthode des 6M**, présentée dans le diagramme d'Ishikawa ci-dessous : [1]

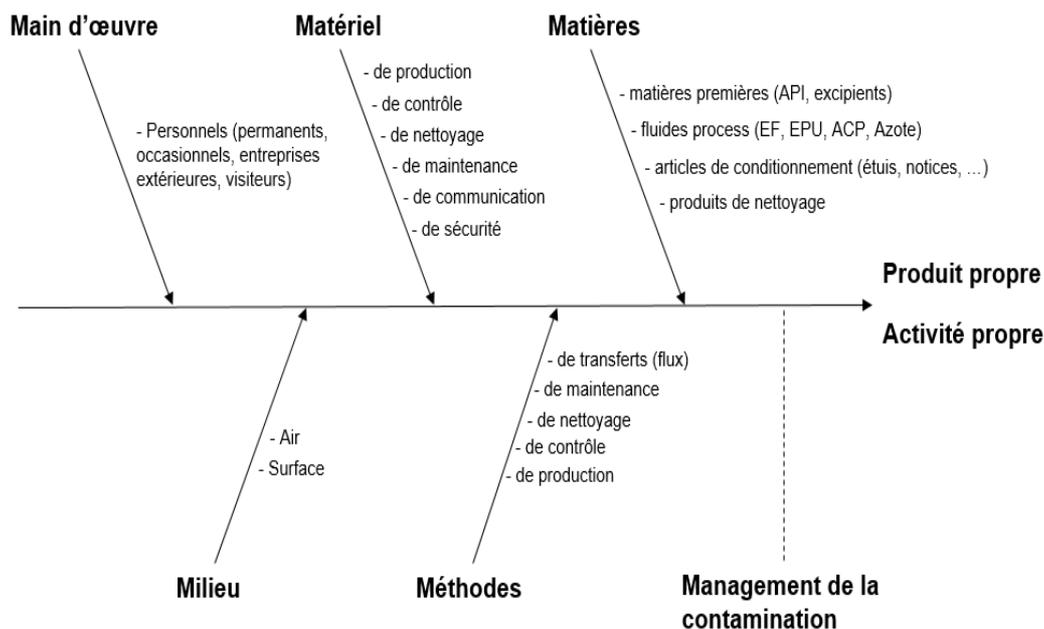


Figure 3 : Approche 6M des sources de contaminations croisées

## 2.1 Main d'œuvre

Le **personnel** (permanent ou occasionnel), les entreprises extérieures et les visiteurs peuvent être une source majeure de contamination.

En effet, la contamination générée par une personne est très importante : le nombre de particules ( $\geq 0,3 \mu\text{m}$ ) émises par minute peut varier d'environ 100 000 au repos à 30 millions en forte activité. En quatre jours (temps de régénération de la peau), une personne émet environ 2 milliards de particules. [2] [4]

## 2.2 Matières

### 2.2.1 Les matières premières, produits semi-finis, produits en cours de fabrication, produits de nettoyage :

Ils constituent la principale et la plus évidente source de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique.

En effet, les matières premières utilisées dans le procédé de fabrication d'un médicament peuvent être elles-mêmes sources de contamination croisée, il est donc primordial que celles-ci soient de la qualité requise afin de garantir la qualité du produit, l'efficacité du médicament et la sécurité du patient.

Les produits de nettoyage peuvent être également sources de contamination croisée si ceux-ci ne sont pas de la qualité requise dans l'industrie pharmaceutique et s'ils ne sont pas correctement rincés après utilisation afin d'être en dessous d'une quantité résiduelle acceptable. [2] [4]

### 2.2.2 Les « fluides process »<sup>1</sup>

Il s'agit de tous les fluides utilisés lors du procédé de fabrication du médicament ou lors du procédé de nettoyage après fabrication : ce sont principalement **l'eau** (purifiée ou non), les **gaz** (comme l'O<sub>2</sub> ou l'azote par exemple) ou encore **l'air comprimé** (ACP).

Tout comme les matières premières, ces « utilities » doivent être de la qualité requise pour être utilisés dans un procédé de fabrication pharmaceutique afin d'éviter toute contamination croisée. [2] [4]

## 2.3 Matériel

Cela peut concerner tout d'abord le **matériel de fabrication et de conditionnement** : un nettoyage et/ou désinfection inefficace de ce matériel peut engendrer une contamination. Ce matériel peut également prématurément s'altérer s'il est mal utilisé (matériaux non adaptés à l'activité et aux procédés de fabrication entraînant des usures et pouvant émettre des particules).

---

<sup>1</sup> Les Anglo-saxons utilisent plutôt le terme « Utilities » pour désigner les « fluides process »

Ensuite, les **matériaux de nettoyage et de désinfection** (lingettes, brosses, évier, ...) sont également concernés : ce matériel doit être adapté à l'activité et doit être compatible de façon réciproque avec les équipements de production utilisés afin d'éviter toute altération lors du nettoyage.

Par ailleurs, ces matériaux de nettoyage et de désinfection doivent faire l'objet d'un nettoyage intermédiaire lui-même validé avant toute utilisation.

Enfin, les matériels d'emballage des produits, de transfert des produits et des fluides ainsi que les matériels de manutention peuvent engendrer une contamination croisée. [2] [4]

#### 2.4 Milieu (ou environnement)

Le risque principal de contamination croisée par l'environnement est **l'air ambiant**, qui peut véhiculer des poussières, gaz, aérosols ou organismes à partir des matières premières et produits en cours de fabrication.

Les surfaces comme les sols, le plafond peuvent être aussi vecteurs de contamination croisée. [2] [4]

#### 2.5 Méthodes

La **gestion des flux**, des manipulations et des conditions de stockage peut être source de contamination croisée en cas de non-contrôle (absence et/ou inefficacité de l'organisation) des flux de production ou d'absence et/ou inefficacité dans la formation des opérateurs.

Ils doivent être pris en compte pour limiter le risque de contamination. [2] [4]

## Chapitre 2 : La maitrise de la contamination

La maitrise de la contamination a pour objectif de protéger ensemble ou séparément : [5]

- **Le patient**

Il s'agit bien évidemment de la priorité absolue : un médicament pris par un patient ne doit pas être une source de danger de contamination.

- **Le médicament**

Il s'agit de le fabriquer, de le manipuler et de le conditionner en le protégeant à la fois de la contamination extérieure (air ambiant) et de la contamination intérieure liée aux équipements et aux procédés de fabrication (machines, personnels, matières premières, fluides process...)

- **L'opérateur**

Dans les procédés de fabrication ou de contrôle de certains médicaments, l'opérateur peut être amené à manipuler des produits toxiques ou potentiellement dangereux pour la santé, il est donc bien évidemment indispensable de le protéger.

- **L'environnement**

Il s'agit de préserver l'environnement des risques liés à la manipulation de produits potentiellement dangereux : produits chimiques hautement actifs, produits radioactifs, virus, micro-organismes...

Ainsi, afin de maitriser la contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique, des moyens préventifs et correctifs doivent être mis en place.

### A. Maîtrise préventive de la contamination par la méthode des « 6M »

Une fois les sources et vecteurs de contamination de contamination croisée identifiés à l'aide d'une approche qualité « 6M » (cf. diagramme d'Ishikawa en figure 3), des moyens préventifs doivent être mis en place pour maitriser la contamination : on parle alors de Management « 6M » de la contamination.

#### 1. La Main d'œuvre : le personnel

Il s'agit de l'un des points clés de maitrise préventive de la contamination croisée. Un chapitre entier est consacré dans les Bonnes Pratiques de Fabrication pour le personnel, il s'agit du chapitre 2.

En effet, selon les BPF, « la qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. [...] Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée. » [6]

Le personnel (salariés, entreprises extérieures, visiteurs) amené à évoluer dans tous les secteurs d'une industrie pharmaceutique doit donc être **formé et qualifié** à son poste de travail afin que toutes les opérations effectuées ne nuisent pas à la qualité des produits : il s'agit d'une obligation de la part du fabricant.

**L'hygiène du personnel** est également primordiale afin de garantir la qualité des médicaments : des règles d'hygiène doivent être définies et respectés afin de diminuer le risque de contamination croisée. Par exemple, des règles d'habillement sont mises en place afin que toute personne pénétrant dans une zone de fabrication porte des vêtements appropriés aux opérations qui y sont effectués. Par ailleurs, il est strictement interdit de manger, fumer et boire dans les zones de production et de stockage. Enfin, le lavage et la désinfection des mains de façon régulière est une des étapes les plus simples mais des plus importantes pour éviter la contamination du produit. [7]

## 2. Le Milieu : les locaux et l'air

Un autre point clé de maîtrise préventive de la contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique est la **construction et la conception des locaux**.

Un chapitre entier est consacré dans les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les locaux, il s'agit du chapitre 3.

### 2.1 Principes

Selon le chapitre 3 des BPF, « les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits. » [8]

Ainsi, afin d'éviter les contaminations croisées, la construction et la conception des locaux doit respecter 3 grands principes : [9]

- **Limiter l'entrée des contaminants ;**
- **Séparer les différentes fabrications ;**
- **Empêcher la sortie des contaminants.**

#### 2.1.1 Limiter l'entrée des contaminants

##### 2.1.1.1 Conception des locaux

On considère comme évident que les ateliers de fabrication sont les zones les plus à risques de contamination. Les BPF recommandent selon le point 3.7 que « les locaux de production doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise ». [8]

Il est donc primordial de limiter l'entrée des contaminants dans les zones en contact direct avec le produit (on parle aussi de zone propre) : la construction et l'implantation des locaux doit donc permettre le respect et la gestion des flux matières et personnel.

Ainsi, dans l'industrie pharmaceutique, la conception des locaux est généralement basée selon le schéma suivant : [9]

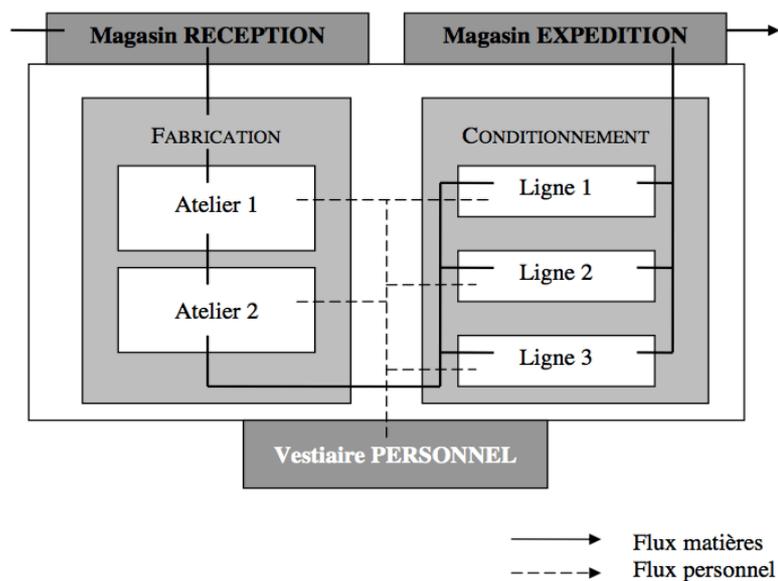


Figure 4 : Organisation générale des locaux dans l'industrie pharmaceutique

Les flux de matières (matières premières et articles de conditionnement) doivent respecter le principe de « **la marche en avant** » : cela consiste à établir des barrières contre les contaminants en séparant l'entrée et la sortie des matières dans les ateliers de production.

Le flux du personnel du vestiaire aux ateliers de production ne contient pas de partie commune avec le flux des matières ce qui permet également de limiter l'entrée des contaminants. [4]

#### 2.1.1.2 Le traitement de l'air

Afin de limiter l'entrée des contaminants, les BPF recommandent également selon le point 3.12 que « les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air » : on parle alors de Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) que les BPF définissent comme une « zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini ». [8]

Les recommandations des BPF mentionnent l'existence de **4 classes de ZAC** (Classe A à D) définis selon le standard ISO 14644-1 en fonction du nombre maximal autorisé de particules par m<sup>3</sup> de taille égale ou supérieure aux tailles de 0,5 et 5,0 µm et selon deux états d'occupation : « en activité » et « au repos ». [10]

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques de chaque zone en fonction de la contamination particulaire : [10]

Tableau I : Classification des ZAC en fonction de la contamination particulaire

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup>			
	< 0,5 µm	≥ 5 µm	< 0,5 µm	≥ 5 µm
<b>A</b>	3520	20	3520	20
<b>B</b>	3520	29	352000	2900
<b>C</b>	352000	2900	3520000	29000
<b>D</b>	3520000	29000	Non défini	Non défini

En termes de maîtrise de la contamination microbienne, les BPF recommandent que les opérations dans les ZAC soient « fréquemment surveillées par des méthodes telles que l'utilisation des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des prélèvements de surfaces (écouvillons et géloses de contact, par exemple) ». [8]

Les recommandations BPF pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant la production sont résumées dans le tableau ci-dessous : [10]

Tableau II : Classification des ZAC en fonction de la contamination microbienne

Limites recommandées de contamination microbiologique (a)				
Classe	Échantillon d'air (UFC/m <sup>3</sup> )	Boîtes de Pétri (Ø 90mm), UFC/4 heures (b)	Géloses de contact (Ø 55mm), UFC/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) UFC/gant
<b>A</b>	< 1	< 1	< 1	< 1
<b>B</b>	10	5	5	5
<b>C</b>	100	50	25	-
<b>D</b>	200	100	50	-

Remarques :

- (a) Il s'agit de valeurs moyennes
- (b) Certaines boîtes de Pétri peuvent être exposées pendant moins de quatre heures

### 2.1.1.3 Les cascades de pression des locaux

Afin de limiter l'entrée de contaminants en suspension dans l'air dans les ateliers de production, un système de **cascades de pression** est réalisé dans les locaux : une surpression moyenne de 15 Pascals est créée **des zones propres vers l'extérieur** selon le principe suivant : [9]

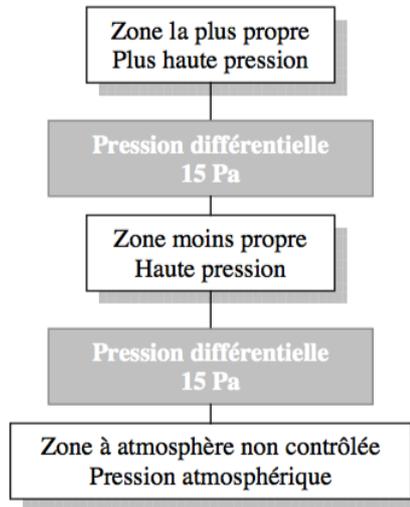


Figure 5 : Principe des cascades de pression des locaux

### 2.1.2 Séparer les différentes productions

Pour permettre de maîtriser le risque de contamination dans les ateliers de fabrication, il peut être judicieux également de séparer les différentes productions. On distingue deux grands types de séparation : [9]

- La séparation de productions **dans le temps**
- La séparation de productions **dans l'espace**

#### 2.1.2.1 Séparation de productions dans le temps : fabrication par campagnes

On entend par **campagne** la fabrication successive de plusieurs lots du même produit pendant un nombre de lots et/ou une durée définie sans procédure de nettoyage entre les lots.

Dans le cas d'une installation non dédiée où plusieurs produits différents sont fabriqués sur le même équipement, la fabrication par campagnes d'un même produit est particulièrement avantageuse en termes de productivité car elle permet d'occuper le maximum de temps d'ouverture de l'équipement avec le même produit et de diminuer le nombre de nettoyages.

L'approche par campagnes permet également sur les équipements non dédiés de diminuer le risque de contamination croisée entre 2 produits différents car ceux-ci sont plus éloignés dans le temps.

### 2.1.2.2 Séparation de productions dans l'espace : installations dédiées

En fonction du niveau de risque de contamination croisée, il doit être parfois envisagé de séparer les productions dans l'espace et donc de dédier les locaux et les équipements pour les opérations de production (fabrication et/ou conditionnement) afin d'éviter la contamination.

On entend par **installation dédiée**, un équipement sur lequel un seul produit est fabriqué. Les BPF exigent des installations dédiées pour la fabrication lorsqu'un médicament présente un risque pour les motifs suivants : [11]

- « le risque ne peut pas être maîtrisé de façon appropriée par des mesures opérationnelles et/ou techniques »
- « les données scientifiques provenant de l'évaluation toxicologique ne permettent pas de maîtriser le risque (par ex. potentiel allergisant de substances hautement sensibilisantes tels que les bêta-lactames) »
- « les valeurs limites des résidus, provenant de l'évaluation toxicologique, ne peuvent pas être déterminées de manière satisfaisante par une méthode analytique validée. »

### 2.1.3 Empêcher la sortie des différents contaminants

Comme nous l'avons vu précédemment, la conception des locaux, les systèmes de traitement d'air et la cascade positive de pressions permettent de limiter au maximum l'entrée des contaminants dans les salles propres.

Cependant malgré ces moyens, des contaminants peuvent quand même être présents dans l'atelier et il est donc essentiel d'empêcher la sortie de ces contaminants vers une autre zone : aucune ouverture directe entre la ZAC et des zones à atmosphère non contrôlée ne doit exister.

Afin d'atteindre cet objectif, **différents sas sont mis en place** pour le personnel, les matières premières, les produits finis et les déchets. Ces précautions à prendre sont d'autant plus importantes que la sévérité du risque de contamination est élevée, par exemple dans le cas de produits stériles ou hautement dangereux i.e. génotoxique, avec une dose thérapeutique journalière très faible (< 1 mg/jour) ou avec un fort pouvoir sensibilisant. [8]

## 3. Le Matériel

Comme pour les locaux, les Bonnes Pratiques de Fabrication mentionnent dans le chapitre 3 des recommandations de conception et d'utilisation du matériel de production, de maintenance de nettoyage et de contrôle : « le matériel doit être installé » et utilisé « de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination ». [8]

De manière générale, le matériel de **production** ne « doit présenter aucun risque pour les produits ». Il doit être « conçu, installé et entretenu » en fonction de sa destination. Sa conception doit permettre « un nettoyage facile et minutieux », il ne doit pas altérer la qualité des produits en contact direct et doit être inerte, c'est à dire qu'il ne doit pas « réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés ». [8]

Il doit donc faire l'objet d'une **qualification** afin de justifier son utilisation dans un environnement pharmaceutique.

Le matériel de **nettoyage** « doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination ». [8] Il doit faire l'objet lui aussi d'une qualification avant d'être mis en place.

Pour le matériel de **maintenance**, il est précisé qu'il ne doit « présenter aucun risque pour les produits ». [8]

Enfin, le matériel de **contrôle** telles que les balances ou les sondes doit être contrôlé métrologiquement et faire également l'objet de vérifications après nettoyage.

#### 4. Les Matières

Les matières utilisées dans l'industrie pharmaceutique telles que la **matières premières** (principes actifs et excipients), **produits semi-finis ou finis** et les **articles de conditionnement** doivent être de la qualité requise à l'activité : des spécifications de la qualité attendue doivent donc être définies et approuvées.

Il est également essentiel de définir par écrit dans des procédures les conditions de stockage et d'étiquetage des matières afin d'éviter tout risque de confusion ou de contamination : **les contenants** des matières premières doivent être eux aussi contrôlés et ne pas libérer d'impuretés par interaction avec les matières premières.

Tout comme les matières premières, les **fluides process** (EPU, Azote, ..., etc.) doivent faire l'objet de qualifications et de contrôles à une fréquence définie selon des méthodes analytiques validées afin d'être de la qualité requise pour être utilisés dans un procédé de fabrication pharmaceutique.

Enfin, pour les **produits de nettoyage**, la définition de précautions d'emploi et de sécurité ainsi qu'une analyse de la composition des produits de nettoyage avec évaluation de la toxicité sont également des prérequis à l'utilisation de ces produits dans l'industrie pharmaceutique.

#### 5. Les Méthodes et le Management

Les méthodes de production et de nettoyage doivent être bien définies, adaptées à l'activité et contrôlées afin de limiter la contamination des produits : des **procédures et modes opératoires** définissant les pratiques de fabrication et de nettoyage doivent donc être écrites, approuvées et respectées afin de garantir la qualité du produit, l'efficacité de l'activité et la sécurité des patients et du personnel.

Afin d'assurer la réussite d'un projet de maîtrise de la contamination, le facteur humain est un élément clé : le personnel doit être motivé, doit être impliqué et au cœur du projet. Ainsi, de par son management, la hiérarchie doit savoir transmettre aux collaborateurs sa volonté et sa détermination à atteindre les objectifs fixés par un rôle d'encadrant et d'animateur dans le suivi de la formation du personnel.

Le management de l'encadrement doit être source de progrès et d'améliorations afin de permettre une meilleure application sur le terrain des moyens de lutte de la contamination. [9]

## **B. Maitrise curative de la contamination : le nettoyage**

Dans l'industrie pharmaceutique, l'élément clé de la lutte contre la contamination est le **nettoyage**. En effet, le nettoyage est défini par l'AFNOR (Norme 50-109) comme une « opération qui consiste à éliminer d'une surface donnée toute souillure visible ou invisible pouvant s'y trouver ».

Le nettoyage est donc le **moyen curatif** de maitrise du risque de contamination croisée avec pour objectif d'éliminer toutes traces de souillures ou de contaminants.

Afin de garantir un nettoyage efficace, il est très important de **prendre en compte le type de souillures** et de contaminants à éliminer pour conditionner le choix du nettoyage : les produits de nettoyages n'auront pas les mêmes activités suivant si la souillure est d'origine chimique, microbiologique ou particulaire mais les produits de nettoyage choisis devront être actifs contre les souillures identifiées. [7]

De plus, pour un même type de souillures, plusieurs familles de produits de nettoyage pourront être envisagés, il conviendra alors aux industriels de justifier leurs choix selon un cahier des charges bien défini et documentée avec une approche scientifique maitrisée.

Enfin, les conditions opératoires de nettoyage et le matériel à nettoyer devront également être considérées car il est communément admis que plus on attend avant de nettoyer un équipement sale, plus le risque de « croûtage » des salissures est élevé et donc plus l'équipement sera difficile à nettoyer. Par ailleurs, un équipement ayant une surface rugueuse sera plus difficile à nettoyer car le risque d'incrustation des souillures sera plus élevé. [7]

### 1. Les 10 règles d'or du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique

Dans l'industrie pharmaceutique, dix principes sont à respecter afin d'assurer la bonne efficacité d'un procédé de nettoyage : on parle des « dix règles d'or » du nettoyage. Ces dix principes sont exposés ci-dessous : [12]

#### **1) Les activités de production et la classe d'air du local doivent être compatibles avec le procédé de nettoyage**

Le choix du procédé de nettoyage et sa validation doivent donc être cohérents avec les moyens matériels mis à disposition.

#### **2) Le procédé de nettoyage ne doit pas engendrer d'altérations des surfaces à nettoyer**

Le nettoyage des équipements ne doit pas entraîner de dégradations de l'équipements (altération de la surface et risque de relargage d'impuretés élémentaires) : il ne faut donc pas utiliser de produits abrasifs. La compatibilité des agents de nettoyage avec le matériel à nettoyer doit donc être étudiée et argumentée.

#### **3) Les résidus et souillures doivent être éliminées par le procédé de nettoyage, et non diluées ou étalées.**

Il ne s'agit donc pas d'un simple dépoussiérage des équipements, mais d'une élimination des résidus. Par ailleurs, il faut également toujours veiller à la bonne élimination des solutions souillées après un lavage afin d'éviter la contamination.

**4) Le procédé de nettoyage doit éliminer plus de contamination qu'il n'en génère**

A nouveau, il est très important de bien choisir le matériel utilisé pour le nettoyage afin d'éviter les relargages. Le personnel réalisant le nettoyage doit également être formé à l'opération afin d'appliquer la bonne gestuelle pour éviter d'apporter de la contamination.

**5) Le procédé de nettoyage ne doit pas être un vecteur de contamination par transfert de contaminants d'une zone vers une autre.**

Il semble évident que la décontamination d'un équipement ou d'une zone ne doit pas entraîner la contamination d'un/une autre. La gestion des flux doit donc être gérée et bien séparée, la spécialisation de chaque matériel doit être bien définie, l'utilisation de matériel de nettoyage à usage unique doit être envisagée dans certains cas (si essuyage manuel par exemple).

**6) Le procédé de nettoyage doit être déroulé des zones les plus critiques (sensibles à la contamination) vers les zones les moins critiques.**

**7) Le procédé de nettoyage doit être réalisé du moins « sale » vers le plus « sale ».**

Si le principe 7 est en contradiction avec le principe 6, le principe 6 prévaut. Par exemple, en fin de fabrication d'un produit, si les équipements de production sont plus « sales » que les surfaces générales (sols, plafond), on commencera tout d'abord par les équipements de production car ceux-ci sont plus critiques.

**8) Dans une même zone, le procédé de nettoyage doit être réalisé dans le sens général des flux d'air**

**9) Le procédé de nettoyage doit être effectué par des opérateurs formés sur des équipements qualifiés. Il doit respecter strictement le mode opératoire décrit dans une procédure.**

**10) Lors des opérations de nettoyage, les règles de sécurité doivent toujours être respectées afin de maîtriser les risques pour les opérateurs, pour le produit et pour l'environnement.**

## 2. Les paramètres influençant le nettoyage

Dans les opérations de nettoyages, le résultat final est influencé par l'**interaction de quatre facteurs interdépendants**, regroupé dans ce que l'on appelle le **Cercle de Sinner** (figure 6). [13]

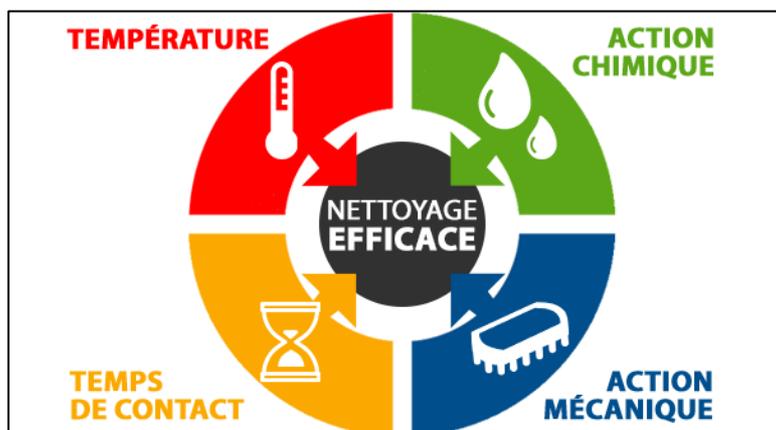


Figure 6 : Cercle de Sinner

Ces 4 facteurs, souvent désignés sous le sigle de **TACT** par les industriels, sont : [7]

### 1) **La température (T)**

En effet, certains détergents nécessitent souvent une température minimale de 50-60°C pour obtenir le pouvoir détergent recherché. Par ailleurs, la température de la solution de lavage peut être optimisée en fonction du produit à nettoyer : certains principes actifs ne sont solubles que dans de l'eau froide par exemple, ..., etc. Il est donc indispensable de déterminer la température optimale de la solution de lavage afin d'obtenir une meilleure efficacité du détergent et une bonne élimination des souillures.

### 2) **L'action mécanique (A)**

L'action mécanique peut influencer de manière très importante l'efficacité d'un nettoyage. En effet, elle sera très différente en fonction du type de nettoyage réalisé : manuel ou automatique.

Dans le cas d'un nettoyage automatique, l'action mécanique sera apportée par les buses de lavage positionnées dans l'équipement selon une note de calcul intégrant le débit et la pression d'envoi de la solution de lavage, la taille des buses et de l'équipement à nettoyer ainsi que l'angle d'impact entre la solution de nettoyage et la surface. Le dimensionnement et le positionnement de ces buses de lavage est donc critique afin de réaliser une bonne action mécanique et effectuer un nettoyage efficace. En ce qui concerne le nettoyage manuel, l'action mécanique va plutôt dépendre de la force de frottement et de l'implication apportées par l'opérateur.

### 3) **La concentration (C) = l'action chimique**

L'efficacité d'un nettoyage est également directement influencée par l'action chimique des produits de nettoyage utilisés. L'action chimique d'un produit de nettoyage est dépendante de ses propriétés physico-chimiques et de sa concentration : il faut donc bien choisir ses produits de nettoyage en fonction du type de souillures à éliminer.

En effet, dans certains cas, il est envisageable de nettoyer uniquement à l'eau des souillures très solubles dans l'eau et très peu toxiques mais dans d'autres cas plus complexes, l'utilisation d'un détergent est obligatoire : la concentration optimale d'utilisation doit donc être bien définie.

En général, plus la concentration utilisée d'un produit de nettoyage est élevée et plus celui-ci est efficace : il est donc aussi très important d'optimiser la concentration d'utilisation afin d'obtenir une très bonne efficacité tout en maîtrisant les coûts car les produits de nettoyage peuvent être parfois très chers.

### 4) **Le temps (T) de contact**

Le dernier paramètre à prendre en compte dans l'efficacité d'un nettoyage est le temps de contact entre la surface à nettoyer et la solution de nettoyage. Le temps de contact d'un produit de nettoyage est généralement établi après avoir défini le type d'application (nettoyage manuel ou automatique) et la concentration et température cibles : le temps de contact doit être suffisamment long pour garantir une bonne efficacité tout en étant optimisé afin de tenir des contraintes de productivité pour que celui-ci soit le plus court possible pour ne pas immobiliser trop longtemps l'équipement.

### 3. Les différents types de nettoyage

Il existe 3 grands types de nettoyage : [7]

- **Le nettoyage manuel**
- **Le nettoyage semi-automatique**
- **Le nettoyage automatique**

La tendance actuelle des industriels est de réduire au maximum l'intervention humaine dans le nettoyage afin de diminuer les contraintes et la fatigue que peut engendrer le nettoyage de certains équipements et de réduire le manque de reproductibilité d'un nettoyage manuel. Néanmoins, il est parfois impossible techniquement de nettoyer automatiquement certains équipements, le nettoyage manuel doit donc être bien défini afin d'être le plus reproductible possible.

#### 3.1 Le nettoyage manuel

Dans le cas d'un nettoyage manuel, l'équipement à nettoyer est démontable, transportable et en général difficilement nettoyable en raison de nombreux points de rétentions : il s'agit par exemples de raccords coudés, de petites vannes, de carters de filtrations, de tamis, de louches, de pompes mobiles de transfert, de petites cuves de pré-mélanges, ..., etc.

Une action mécanique importante est ainsi souvent nécessaire pour ce type de matériel afin d'éliminer correctement les souillures et la solution manuelle s'avère la plus efficace.

Tous les petits éléments composant l'équipement sont donc démontés et amenés jusqu'à la centrale de laverie. Les pièces sont alors nettoyées manuellement par une action mécanique générée par l'opérateur à l'aide d'outils (lingettes, brosses, écouvillons, pistolets et flexibles, etc...), d'utilités (ECP, EF, EPU, ACP) et de produits de nettoyage (détergent, désinfectant) validés.

#### 3.2 Le nettoyage semi-automatique

Dans le cas d'un nettoyage semi-automatiques, des opérations de nettoyage manuelles et automatiques sont enchainées : un démontage et prélavage manuel par l'opérateur suivi d'un nettoyage automatique dans un système de lavage est généralement réalisé.

Il s'agit en général de petits équipements présentant moins de risques de rétention et utilisés pour la pesée et la fabrication comme par exemple des congés, des pelles, des spatules, des colliers, des embouts et raccords non coudés, ..., etc.

Toute la verrerie utilisée par le laboratoire de contrôles comme les béchers, les fioles, les éprouvettes par exemple peut être concernée par un nettoyage semi-automatique.

Le meilleur exemple de système de nettoyage semi-automatique est la machine à laver industrielle que l'on appelle l'hydro-laveuse.

### 3.3 Le nettoyage automatique

Dans le cas d'un nettoyage automatique, le nettoyage de l'équipement s'effectue sans démontage préalable : on parle alors de « nettoyage en place » (NEP) ou « cleaning in place » (CIP) en anglais.

Il s'agit du type de nettoyage le plus répandu aujourd'hui dans l'industrie pharmaceutique, il concerne principalement les équipements de grande taille permettant la fabrication, le stockage ou le conditionnement primaire des médicaments. Le nettoyage en place s'effectue par le biais d'installations de lavage telles que des buses de lavage installées directement dans l'équipement.

### 3.4 Avantages et inconvénients des différentes méthodes de nettoyage

Le nettoyage manuel a pour principal avantage de permettre un nettoyage des équipements avec une action mécanique importante dépendante directement de la force de l'opérateur. Il permet également d'impliquer davantage les opérateurs et de les rendre plus concernés par les risques de contaminations liés à un mauvais nettoyage.

En revanche, le nettoyage manuel présente l'inconvénient de manquer de reproductibilité entre les opérateurs : ceux-ci nécessitent une formation plus poussée aux opérations de nettoyages, les modes opératoires doivent être très détaillés en termes de caractéristiques techniques (temps minimum, concentration, température, ..., etc.). Un démontage systématique pour nettoyage d'un équipement entraîne également les risques supplémentaires d'usure prématurée et de contamination croisée avec d'autres produits lors du passage en laverie. Enfin, il faut également veiller à ce que les modes opératoires soient bien appliqués. [14]

En ce qui concerne le nettoyage automatique, il permet d'obtenir une meilleure reproductibilité du nettoyage ainsi qu'un meilleur contrôle des paramètres fonctionnels. Il permet aussi d'utiliser en général des produits de nettoyage plus efficaces et donc de diminuer le risque pour les opérateurs.

Cependant, les installations permettant un nettoyage automatique sont souvent coûteuses et les opérateurs sont moins impliqués dans la réalisation du nettoyage et donc souvent moins sensibilisés aux risques de contaminations liés au nettoyage.

Le tableau ci-après résume les principaux avantages et inconvénients des différents types de nettoyage en fonction des quatre grands paramètres influençant l'efficacité d'un nettoyage : [14]

Tableau III : Comparaison du nettoyage automatique avec le nettoyage manuel

Paramètres	Nettoyage automatique		Nettoyage manuel	
Température	+	Plus élevée, contrôlée	-	Moins élevée, variable
Action mécanique	+	Uniforme et reproductible	+	Force élevée
	-	Force selon besoin, difficile à quantifier	-	Non uniforme, difficilement reproductible, difficile à quantifier
Concentration	+	Permet d'utiliser des formules plus agressives, moins de risques pour l'opérateur	+	Détergents peu toxiques
	-	Détergents plus toxiques	-	Faible car risque pour l'opérateur
Temps	+	Temps de latence mieux contrôlé	+	Temps rapide
	-	Temps élevé	-	Temps de latence moins bien contrôlé

#### 4. Les produits de nettoyages

On distingue 2 grands types de produits de nettoyages dans l'industrie pharmaceutique : les **détergents et les désinfectants**.

##### 4.1 Les détergents

###### 4.1.1 Définitions

Selon la norme NF EN ISO 862, on entend par détergent un « produit dont la composition est spécialement étudiée pour le nettoyage selon un processus mettant en œuvre les phénomènes de détergence ».

La détergence se définit selon la même norme NF EN ISO 862 comme un « processus selon lequel les salissures (souillures) sont détachées de leur substrat et mises en solution ou en dispersion. Au sens ordinaire, la détergence a pour effet le nettoyage des surfaces. Elle est la résultante de la mise en œuvre de plusieurs phénomènes physicochimiques ».

###### 4.1.2 Critères de choix d'un détergent

Le choix d'un détergent doit tenir compte de différents critères : [7] [15]

▪ **La nature et l'aspect de la souillure**

Il s'agit d'un des critères de choix les plus importants : le détergent choisi doit être efficace contre les salissures à éliminer, il est donc primordial d'identifier la nature et l'aspect de la souillure afin d'adapter la nature du produit détergent à choisir. La figure suivante décrit le type de détergent à choisir en fonction de la nature de la souillure : [7]

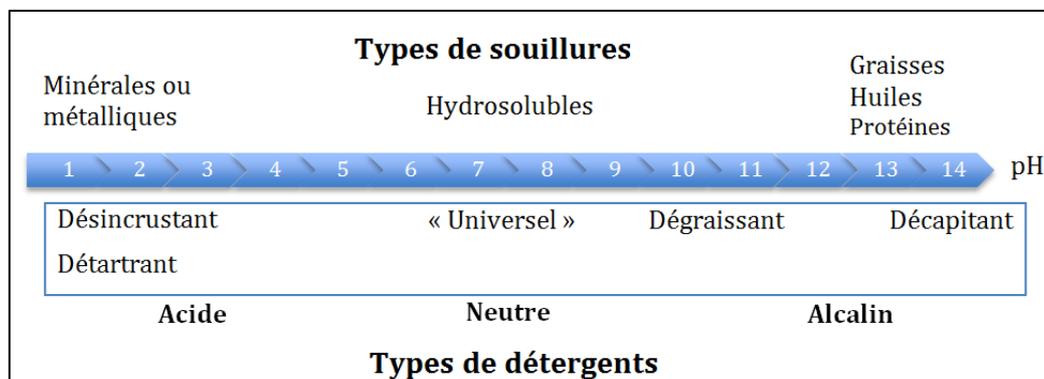


Figure 7 : Choix d'un détergent en fonction de la nature de la souillure

▪ **La nature de l'eau**

La nature et la composition des différents types d'eau utilisées (eau chaude process, eau froide, eau purifiée) lors du nettoyage doivent être identifiées et contrôlées car le rôle de l'eau dans le nettoyage est souvent multiple : elle peut servir d'agent de nettoyage, d'agent de dilution ou d'agent de rinçage. Le détergent doit être facilement et rapidement soluble dans l'eau mais également facilement rinçable. L'efficacité du détergent peut également être influencée par la dureté de l'eau utilisée.

▪ **La nature de la surface à nettoyer**

La compatibilité du détergent avec les surfaces à nettoyer (acier inoxydable, aluminium, silicone, plastiques, ...) doit être testée et certifiée via des essais de compatibilité par le fabricant afin de s'assurer que le détergent n'est pas agressif vis-à-vis des surfaces.

De plus, la rugosité du support influe directement sur l'efficacité du nettoyage : une surface peu rugueuse telle que l'acier inoxydable est beaucoup plus facile à nettoyer qu'une surface très rugueuse.

▪ **La nature du nettoyage à réaliser**

Le choix du détergent doit être également guidé par le type de nettoyage à réaliser : dans le cas d'un nettoyage automatique, il est plutôt recommandé de ne pas utiliser un détergent moussant car il sera plus difficile à éliminer lors du rinçage.

▪ **Les coûts d'utilisation**

Bien évidemment, le choix du détergent doit être aussi étudié en fonction des coûts de mise en œuvre comme les coûts d'achats et l'estimation de la consommation annuelle : la concentration utilisée doit être optimisée afin d'éviter des coûts de nettoyage trop importants.

▪ **L'impact écologique**

Le détergent utilisé étant rejeté après les nettoyages dans les bassins de lissage, il ne doit pas être toxique pour l'environnement et doit respecter la législation sur les rejets.

4.1.3 Composition générale d'un détergent

En général, les produits détergents sont composés à **80-95% de sels minéraux** (alcalins ou acides) et **5-20% d'additifs** (tensioactif, séquestrant, chélateur, enzyme, dispersant, ..., etc.) comme le présente la figure suivante : [15] [16]

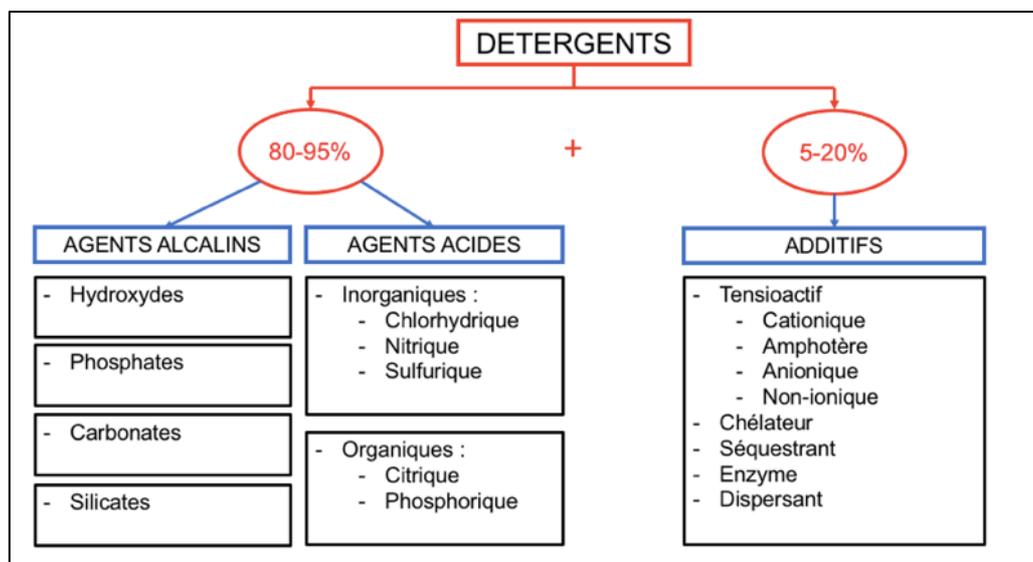


Figure 8 : Composition générale d'un détergent

Les différents agents et additifs généralement utilisés sont les suivants : [15] [17]

4.1.3.1 Les agents alcalins

Ce sont les plus utilisés dans l'industrie agro-alimentaire et pharmaceutique. Ils sont constitués de sels minéraux alcalins ou bases et ont un pH supérieur à 10. Ils agissent en solubilisant et en désagrégeant les souillures organiques avec un assez bon résultat sur les graisses. Combinée à leur activité détergente, ils peuvent posséder une activité désinfectante.

En raison de leur manipulation dangereuse (nocifs et irritants), les produits les plus caustiques (pH plus proche de 14) sont utilisés pour le nettoyage automatique et il est préférable d'utiliser pour le nettoyage manuel des produits à pH plus proche de 10.

Cependant, les agents sont en général corrosifs et attaquent les métaux, particulièrement l'aluminium.

#### 4.1.3.1.1 Les hydroxydes

Ce sont les plus utilisés dans les détergents pharmaceutiques, on retrouve majoritairement deux hydroxydes :

- **L'hydroxyde de sodium NaOH** (plus communément dénommé la soude) :
  - Avantages : bonnes propriétés alcalinisantes, peu cher, activité également bactéricide (efficacement au-dessus de 60°C) ;
  - Inconvénients : assez corrosif, attaque les métaux tel le zinc, le cuivre et surtout l'aluminium.
- **L'hydroxyde de potassium KOH** (plus communément appelé la potasse) :
  - Avantages : très bonnes propriétés détergentes ;
  - Inconvénients : assez corrosif, cher à se procurer.

#### 4.1.3.1.2 Les phosphates

Les phosphates comme le **phosphate de potassium  $K_3PO_4$**  présentent une bonne activité détergente même à basse température avec un bon pouvoir dispersant, i.e. la propriété de maintenir en suspension des particules solides (=les salissures) dans un bain (= la solution de lavage contenant l'eau et le détergent). Ils possèdent également une bonne mouillabilité, c'est-à-dire la capacité de s'étendre sur toute la surface des salissures.

Cependant, les phosphates sont sujets à controverse car ils sont responsables du phénomène d'eutrophisation de l'eau : création d'un déséquilibre du milieu aqueux provoqué par l'augmentation de la concentration d'azote et de phosphore dans le milieu. Ils engendrent donc des surcoûts liés aux traitements des eaux usées et peuvent être source de développement d'organismes dans les eaux → des décrets et des réglementations visent donc les fabricants de détergent et les industriels pharmaceutiques à ne plus utiliser de produits détergent contenant des phosphates.

#### 4.1.3.1.3 Les carbonates

Les carbonates comme par exemple le **carbonate de sodium  $Na_2CO_3$**  présentent une bonne activité détergente et ont une grande compatibilité avec différents types de matériaux, ils sont peu chers et faciles d'utilisation. Cependant, ils présentent une activité moins importante que les hydroxydes car ils possèdent une mauvaise solubilité dans l'eau (surtout à froid) et provoquent un dégagement gazeux en solution surtout avec les acides organiques.

#### 4.1.3.1.4 Silicates

Les silicates comme le **silicate de sodium  $Na_2SiO_3$**  sont des bases très fortes (pH proche de 13) qui possèdent également une excellente activité détergente et présentent l'avantage d'exercer une activité anti-redéposition en maintenant les souillures en suspension. En revanche, en raison de leur pH élevé, les silicates sont dangereux à manipuler et sont incompatibles avec les matières plastiques. Ils sont en général assez chers, et peuvent s'adsorber lentement sur les surfaces avec apparition d'un dépôt blanchâtre s'ils sont mal rincés.

#### 4.1.3.2 Les agents acides

Ils sont constitués de sels minéraux acides ou d'acides et ont un pH inférieur à 4. Les détergents acides sont principalement préconisés pour leur action dissolvante sur les résidus minéraux et les dépôts (type tartre).

Ils peuvent également être utilisés périodiquement à faible concentration pour leur action passivante afin de lutter contre les phénomènes de rouging (oxydation de l'acier 316L) mais peuvent être très corrosifs si non dilués : leur utilisation dans le cas de nettoyage manuel doit être faite avec de nombreuses précautions.

##### 4.1.3.2.1 L'acide nitrique

**L'acide nitrique  $\text{HNO}_3$**  est le détergent acide le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Il possède une excellente activité détergente et une bonne compatibilité avec les métaux car il exerce également une action passivante sur l'inox en permettant la reformation de la couche protectrice de Chrome. Cependant, il est en général cher à se procurer, et dangereux à manipuler. Il ne peut pas être couplé à des additifs tels que des tensioactifs car il exerce une action destructrice en raison de son pH très acide.

##### 4.1.3.2.2 L'acide sulfurique et l'acide chlorhydrique

**L'acide sulfurique  $\text{H}_2\text{SO}_4$**  et **l'acide chlorhydrique  $\text{HCl}$**  peuvent être également être un bon choix de détergents en raison de leur réactivité et de leur faible coût mais de nombreuses précautions doivent être prises pour les manipuler car ils sont caustiques (attaquent les tissus et les os) et leur mise en contact avec l'eau engendre une réaction exothermique. Ils sont également très corrosifs et peuvent attaquer les métaux comme l'inox.

#### 4.1.3.3 Les tensioactifs

Les tensioactifs sont des **molécules amphiphiles**, c'est-à-dire qu'elles présentent deux parties de polarité différente, l'une lipophile (qui retient les matières grasses) et apolaire, l'autre hydrophile (miscible dans l'eau) et polaire. Ils permettent ainsi de solubiliser deux phases non miscibles, en interagissant avec l'une apolaire (c'est-à-dire lipophile donc hydrophobe), par sa partie hydrophobe ; tandis qu'avec l'autre phase qui est polaire, il interagira par sa partie hydrophile.

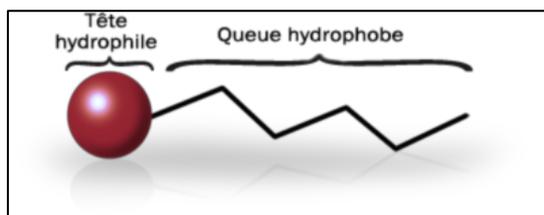


Figure 9 : Structure générale d'un tensioactif

Les tensioactifs ou agents de surface (surfactant en anglais) agissent en diminuant la tension superficielle entre deux surfaces (ici l'eau et la souillure) et peuvent posséder différentes propriétés très recherchées pour un produit de nettoyage :

- Détergent
- Solubilisant
- Moussant
- Mouillant : permet un étalement plus important d'un liquide sur un solide et ainsi de mettre en suspension des particules solides dans un liquide dans lequel elles sont insolubles
- Dispersant (ou floculant) : permet de fixer les particules hydrophobes contenues dans une solution hydrophile, telle que de l'eau, ce qui permet de créer une dispersion, c'est-à-dire une solution aqueuse contenant des particules en suspension.
- Émulsifiant : facilite la formation d'une émulsion entre deux liquides non miscibles (par exemple de l'eau et de l'huile)
- Antiseptique

Il existe de nombreux types de tensioactifs que l'on classe en général en quatre grandes familles ayant chacune leurs caractéristiques :

- **Les tensioactifs cationiques**
- **Les tensioactifs anioniques**
- **Les tensioactifs amphotères**
- **Les tensioactifs non-ioniques**

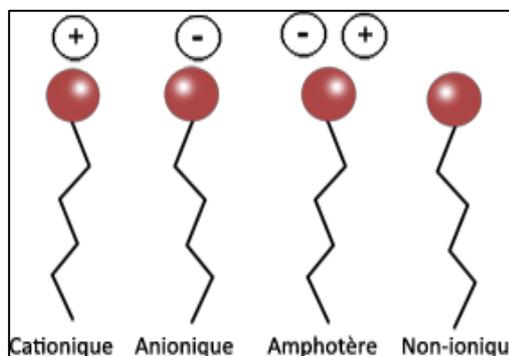


Figure 10 : Les différents types de tensioactifs

#### 4.1.3.3.1 Les tensioactifs cationiques

Les tensioactifs cationiques sont majoritairement des **sels d'ammonium quaternaires** comme par exemple le chlorure de benzalkonium avec un atome d'azote chargé positivement.

Ils s'ionisent donc en solution aqueuse en libérant des cations (ions chargés +) et possèdent d'excellentes propriétés mouillantes, dispersantes, moussantes ainsi que de très bonnes propriétés désinfectantes.

Cependant, les tensioactifs cationiques sont des composés assez chers à se procurer et leur fort pouvoir moussant les rend difficilement rinçables et donc difficilement utilisables pour un nettoyage automatique. Ils sont également incompatibles avec les anioniques.

#### 4.1.3.3.2 Les tensioactifs anioniques

Les tensioactifs anioniques possèdent tous un excellent pouvoir détergent et un pouvoir moussant élevé. Ils sont incompatibles avec les cationiques.

On distingue 2 grandes familles de tensioactifs anioniques :

▪ **Les savons**

Ce sont des sels d'acides gras, stables en milieu alcalin et peu coûteux, de formule générale  $\text{RCOO}^-$  ;  $\text{M}^+$  (R = longue chaîne hydrocarbonée, M = un métal, un alcalin ou une base organique). Selon la nature du groupe M, on distingue :

- Les savons alcalins (par exemple  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ) ;
- Les savons métalliques (par exemple  $\text{Ca}^{2+}$ ) ;
- Les savons organiques (par exemple le stéarate de triéthanolamine).

▪ **Les dérivés sulfatés et phosphatés**

Les sulfates ou phosphates d'alcool gras comme par exemple le laurylsulfate (ou laurylphosphate) de sodium ont également des propriétés tensioactives très élevées et sont de bons mouillants et dispersants.

4.1.3.3.1 Les tensioactifs amphotères

Suivant le pH du milieu où ils se trouvent, les tensioactifs amphotères libèrent un ion positif ou un ion négatif : en pH basique, ils se comportent comme des tensioactifs anioniques ; en pH acide, ils se comportent comme des tensioactifs cationiques.

Il existe différentes classes chimiques de tensioactifs amphotères : on peut notamment citer les **dérivés de la bétaine** (ammonium quaternaire et carboxylate) utilisés comme moussants, les **dérivés de l'imidazoline** utilisés comme moussants et antiseptiques et enfin les **acides aminés** qui sont peu irritants pour la peau. Les tensioactifs amphotères sont compatibles avec les autres types.

4.1.3.3.2 Les tensioactifs non-ioniques

Les tensioactifs non-ioniques sont généralement des composés **carbonés à longue chaîne** principalement dérivés de l'oxyde d'éthylène et possède de bonnes propriétés détergentes et émulsifiantes. On peut citer par exemple :

- Les esters de sorbitane polyoxyéthyléniques, plus couramment appelés Tweens : peu coûteux, peu toxiques et peu irritants ;
- Les éthers d'alcools gras et de polyoxyéthylène glycol : **utilisés comme émulsifiants**.
- Les amides : par exemple Comperlan®, qui a des propriétés moussantes, émulsifiantes, détergentes.

Les tensioactifs non ioniques sont généralement compatibles avec les autres tensioactifs. Ils sont cependant peu stables à forte température et dégradés en milieu basique, ils ont également tendance à peu mousser.

#### 4.1.3.3 Récapitulatif des différents types de tensioactifs

Le tableau ci-dessous récapitule la composition, les avantages et les inconvénients des différents types de tensioactifs :

Tableau IV : Avantages et inconvénients des différents types de tensioactifs

Type	Composition	Avantages	Inconvénients
<b>Cationiques</b>	Ammonium quaternaires	Bon pouvoir mouillant et dispersant Stable Bactéricide	Très moussant Incompatible avec les anioniques
<b>Anioniques</b>	Savons (sels d'acides gras) Laurylsulfate	Bon pouvoir détergent Très mouillant	Sensible aux milieux acides Très moussant
<b>Amphotères</b>	Acides aminés (polypeptides) Dérivés de la bétaine et l'imidazoline	Peu agressif	Sensible au pH
<b>Non ioniques</b>	Carbonés à longue chaîne	Bon détergent et émulsifiant Peu moussant	Cher Peu stables à chaud et en milieu basique

#### 4.1.3.4 Autres additifs

Des **séquestrants ou chélateurs** peuvent être utilisés comme additifs dans les détergents pour éviter la formation de dépôts minéraux. Ils améliorent la qualité de l'eau utilisée en diminuant la dureté ce qui permet de rendre le détergent plus efficace. Le séquestrant ou chélateur le plus souvent utilisé dans les détergents est l'**EDTA** (Éthylène Diamine Tétracétique) sous forme tétrasodique dihydraté.

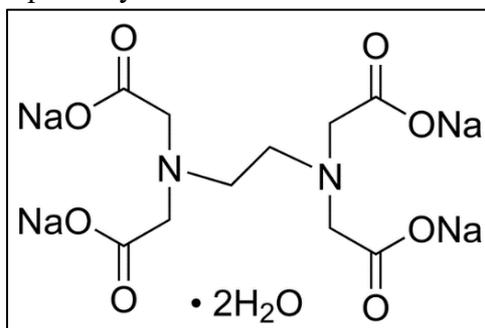


Figure 11 : Composition chimique de l'EDTA tétrasodique dihydraté

Des **agents anti-mousses**, des **inhibiteurs de corrosion** et des **enzymes** peuvent être également utilisés comme additifs dans les détergents.

## 4.2 Les désinfectants

### 4.2.1 Définitions

Lorsque sont fixés des objectifs pour le nettoyage en matière de contamination microbienne, il faut mettre en œuvre un procédé antimicrobien pouvant être :

- La stérilisation
- La désinfection

Selon la norme NF T72-101, la désinfection se définit comme une « opération, au résultat momentané, permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés ».

Toujours selon la même norme NF T72-101, la stérilisation est définie comme une « opération permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes portés par des milieux inertes contaminés, le résultat de cette opération étant la stérilité ».

### 4.2.2 Critères de choix d'un désinfectant

Les critères de choix d'un produit désinfectant vont être les mêmes que pour un produit détergent auquel va s'ajouter un critère spécifique à un produit désinfectant : l'activité désinfectante.

En effet, selon la nature du besoin et selon les objectifs fixés de désinfection, le produit désinfectant devra présenter une activité **bactéricide** et/ou **fongicide** et/ou **sporicide** et/ou **virucide**. Un désinfectant « idéal » doit répondre aux critères suivants : [18]

- Avoir un spectre d'activité adapté aux objectifs fixés
- Avoir une action rapide
- Être actif en présence de substances interférentes (eau dure)
- Avoir un effet prolongé dans le temps
- Être compatible et dénué d'inconvénient pour le matériel
- Être peu ou pas toxique pour le personnel
- Être facile à doser
- Ne pas avoir d'odeur désagréable
- Avoir une certaine stabilité.

Dans les cycles de NEP, la désinfection intervient généralement après le nettoyage par le détergent. Pour des raisons évidentes d'économies en eau et de dosage, de gain de temps et de simplification de procédé, il peut être envisagé d'utiliser un produit unique associant des composés ayant des propriétés détergentes et d'autres composés ayant des propriétés désinfectantes.

Cependant le nettoyage des équipements de production en une étape unique avec un produit détergent/désinfectant ne peut être envisagé que dans le cas de surfaces faiblement souillées car la désinfection est en général beaucoup plus efficace sur des surfaces propres. Si les surfaces sont très souillées après la fabrication, il convient plutôt de séparer les étapes de détergence et de désinfection.

#### 4.2.3 Les grandes familles de désinfectants

Il existe 7 grandes familles de désinfectants : [18]

- Les **halogénés chlorés** : l'hypochlorite de sodium (=Eau de Javel).
- Les **aldéhydes** : le formaldéhyde (formol), le glutaraldéhyde
- Les **oxydants** : l'acide péracétique (APA), le peroxyde d'hydrogène
- Les **biguanides** : la chlorhexidine
- Les **alcools** : l'éthanol, l'isopropanol
- Les **phénols**
- Les **tensioactifs**
  - Cationiques : les ammonium quaternaires → le benzalkonium
  - Amphotères : les alkylamines : la N-(3-aminopropyl) -N-dodecylpropane-1-3-diamine

##### 4.2.3.1 Spectre d'activité antimicrobien

Le tableau ci-dessous liste les principales familles de désinfectants et leur spectre d'activité antimicrobien : [18]

Tableau V : Spectre d'activité des principales familles de désinfectants

Familles	Spectre d'activité							
	Gram +	Gram -	Mycobactéries	Levures	Moisissures	Virus	Virus enveloppés	Spores
<b>HALOGENES CHLORES (Eau de Javel)</b>	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>ALDEHYDES (Glutaraldéhyde)</b>	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>OXYDANTS (Acide péracétique, Peroxyde d'hydrogène)</b>	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>BIGUANIDES (Chlorhexidine)</b>	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+	-
<b>ALCOOLS (Éthanol)</b>	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+	-
<b>PHENOLS</b>	Activité variable selon les composés							
<b>AMMONIUM QUATERNAIRES et ALKYLAMINES</b>	+	+/-	-	+	+	+/-	+	-

Légende : + Produits actifs

+/- Produits inconstamment actifs

- Produits inactifs

#### 4.2.3.2 Modes d'action

Le tableau ci-dessous présente le mode d'action des principales familles de désinfectants :  
[19]

Tableau VI : Mode d'action des principales familles de désinfectants

Familles	Mode d'action
<b>HALOGENES CHLORES</b> (Eau de Javel)	Oxydation et destruction de protéines au niveau membranaire et chromosomique.
<b>ALDEHYDES (Glutaraldéhyde)</b>	Dénaturation des acides nucléiques et des protéines des microorganismes.
<b>OXYDANTS</b> (Acide péracétique, Peroxyde d'hydrogène)	<b>Acide péracétique :</b> Détruit les radicaux sulfhydriles et les ponts disulfures des protéines. Il agit sur toutes les doubles liaisons et détruit la fonction chimio-osmotique de la membrane cytoplasmique. <b>Peroxyde d'hydrogène :</b> Peut agir par production d'hypochlorite ou de radicaux hydroxyles qui attaquent la membrane cellulaire.
<b>BIGUANIDES (Chlorhexidine)</b>	<b>A forte concentration :</b> Précipitent les protéines et acides nucléiques. <b>A faible concentration :</b> Lèsent la paroi bactérienne et provoque une inhibition Enzymatique.
<b>ALCOOLS (Éthanol)</b>	Dénaturation des protéines en présence d'une petite quantité d'eau. Inhibition des enzymes membranaires et cytoplasmiques
<b>PHENOLS</b>	<b>Effet létal à forte concentration :</b> Les dérivés phénoliques pénètrent dans la cellule et précipitent les protéines cellulaires. <b>Inhibition de la multiplication cellulaire à faible concentration :</b> Les dérivés phénoliques inactivent les systèmes enzymatiques et altèrent la membrane cytoplasmique laissant s'échapper les constituants cellulaires.
<b>AMMONIUM QUATERNAIRES</b> (Benzalkonium) <b>ALKYLAMINES</b> (N-(3-aminopropyl) -N-dodecylpropane-1-3-diamine)	Désorganisation sur les parois, dénaturation des protéines, inactivation des enzymes (respiration et glycolyse notamment).

#### 4.2.3.3 Avantages et inconvénients

Le tableau suivant résume les principaux avantages et inconvénients des différentes familles de désinfectants : [20]

Tableau VII : Avantages et inconvénients des principales familles de désinfectants

Type	Avantages	Inconvénients
<b>HALOGENES CHLORES (Eau de Javel)</b>	Peu couteux, faible toxicité (stabilisé), large spectre antimicrobien, activité favorablement influencée par la température, utilisation en milieu alcalin (favorable au nettoyage) , peu moussant ou non moussant (=facilement rinçables)	Mauvaise stabilité à chaud, perte d'efficacité au stockage, sensible aux matières organiques, efficace si surface « propre », danger environnemental si rejet trop important, phénomènes de chlororésistance, irritants et corrosifs à forte concentration
<b>ALDEHYDES (Glutaraldéhyde)</b>	Large spectre antimicrobien (sauf prion), peu cher, peu moussant ou non moussant (=facilement rinçable)	Inhibés par les protéines, instable à chaud et sensible à la lumière, toxicité aiguë et chronique (cutanée et respiratoire), activité diminuée en milieu alcalin
<b>OXYDANTS (Acide péracétique, Peroxyde d'hydrogène)</b>	Large spectre antimicrobien, peu cher, bactéricide à faible concentration (APA), activité détergente (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	Sensible au pH (moins efficace en milieu acide) et aux matières organiques, instable et inflammable (risque d'explosion, doit être utilisé à froid, corrosif pour les métaux et irritants pour la peau
<b>BIGUANIDES (Chlorhexidine)</b>	Peu cher, non moussant (=facilement rinçable)	Spectre antimicrobien étroit, plutôt antisepsie que désinfection, activité inhibée par les matières organiques
<b>ALCOOLS (Éthanol)</b>	Bonne activité bactéricide et fongicide, peu cher, non moussant (=facilement rinçable)	Inactifs sur les virus nus, non sporicide, toxique et inflammable
<b>PHENOLS</b>	Bactéricide et fongicide, activité augmente avec la température	Non sporicide et virucide ; sensibles aux matières organiques, au pH et à l'eau dure ; corrosifs pour les métaux, adsorbés par le caoutchouc
<b>AMMONIUM QUATERNAIRES (Benzalkonium) ALKYLAMINES (N-(3-aminopropyl)-N-dodecylpropane-1-3-diamine)</b>	Double activité détergente et désinfectante, activité augmente avec la température, peu toxique, non corrosif, stables, peuvent être utilisés dans tous les milieux	Spectre antimicrobien étroit, activité bactéricide sélective (plus efficace sur Gram+), résistances, Moussant : difficilement rinçable, prix de revient élevé

En résumé de cette première partie, nous avons donc défini dans un premier temps ce qu'est la contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique en précisant les trois différents types de contaminants et en identifiant, selon l'approche qualité 6M, les sources et vecteurs de contamination.

Nous avons ensuite présenté, dans un second temps, les 2 grandes méthodes de maîtrise de la contamination : la maîtrise préventive et la maîtrise corrective.

La maîtrise préventive de la contamination découle de l'approche 6M effectuée pour identifier les sources et vecteurs de contamination et consiste à mettre en place des actions préventives de lutte contre la contamination sur les locaux, le matériel, les matières, le personnel et les méthodes de production : on parle de management « 6M » de la contamination.

La maîtrise curative de la contamination est effectuée grâce au nettoyage. Celui-ci obéit à dix règles d'or dans l'industrie pharmaceutique et est influencé par quatre paramètres interdépendants que l'on désigne sous le sigle de TACT (Température / Action mécanique / Concentration / Temps).

Il existe en général trois grands types de nettoyage : automatique, semi-automatique et manuel ; et deux grands types de produits de nettoyage : les détergents qui ont pour but d'éliminer les résidus chimiques et les désinfectants qui ont pour objectif d'éliminer les résidus microbiologiques → le choix du type de nettoyage et de produit de nettoyage doit être adapté à l'activité pharmaceutique et aux moyens de l'entreprise.

Maintenant que tous ces termes généraux autour de la contamination et du nettoyage sont présentés, nous allons donc à présent nous intéresser dans une deuxième partie à l'évolution des exigences réglementaires sur la validation de nettoyage et à la démarche globale de stratégie de validation des procédés de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique, élément indispensable réglementairement afin de « démontrer, de manière scientifique et documentée, l'efficacité et la reproductibilité » d'un procédé de nettoyage. [21]

## PARTIE II : LA VALIDATION DES PROCEDES DE NETTOYAGE

---



## Chapitre 1 : Cadre réglementaire européen du médicament et évolution des exigences pour la validation de nettoyage

Dans le monde de l'industrie pharmaceutique, il est absolument nécessaire de mettre en place un cadre réglementaire strict afin de lutter contre la contamination et d'éviter tout risque nocif à la santé des patients et de ne pas engendrer la non qualité du produit fini fabriqué.

Ainsi, de nombreuses législations et directives (guidelines) ont été mises en place afin de respecter d'être en accord avec les 3 règles fondamentales précédemment citées : la **sécurité** des patients, l'**efficacité** et la **qualité** du produit (incluant également la bonne maîtrise des procédés de fabrication).

### A. Cadre réglementaire européen du médicament

#### 1. Le Code de la Santé Publique

Le Code de la Santé Publique Français, créé en 1953, est un ensemble de textes législatifs qui régit les questions de la santé publique en France. Il est le **garant de la déontologie médicale**. Il est composé d'une partie législative et d'une partie réglementaire, elles-mêmes composée de 6 parties, subdivisées en livres puis en titre et chapitre.

La partie 5 contient tous les textes réglementaires concernant les produits de Santé. On y trouve notamment dans la partie législative la définition du médicament : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* » [22]

La qualité du médicament doit donc être assurée à toutes les étapes de sa vie, de sa conception à sa dispensation : les articles L-511-1 à L561-1 ainsi R-512-1 à R-5161-1 définissent toutes les responsabilités et règles à respecter dans le cadre des produits de santé où les pharmaciens y jouent un rôle essentiel (développement, production, distribution, dispensation, pharmacovigilance...). Le médicament n'est donc pas un produit de consommation comme les autres : aucun médicament n'est sans risque et tous les médicaments ont des effets secondaires. C'est pourquoi le médicament doit être soumis à une réglementation stricte.

Ainsi, les sites de production pharmaceutique, chimique et de fabrication des lots cliniques sont les seuls à avoir l'obligation de mettre en place une méthodologie de validation des nettoyages afin de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité du médicament.

## 2. Les normes ICH

L'ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) est une structure internationale créée en 1990 qui rassemble les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. L'objectif de l'ICH est de **répondre à la mondialisation du développement des médicaments en harmonisant les pratiques** entre les différents pays participants afin de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité du médicament. [23]

Les directives ICH (=guidelines) concernent 4 domaines : la Qualité (Q), la Sécurité (S), l'efficacité (E) et Multidisciplinaires (M). Dans le domaine de la Qualité (Q), les guidelines ICH sont réparties en 12 parties : [23]

- **Q1 Stabilités** : harmonisation des conditions des tests de stabilité
- **Q2 Validation analytiques** : harmonisation sur la validation des méthodes analytiques
- **Q3 Impuretés** : harmonisation sur la recherche des impuretés
  - Q3A (R2) : nouvelles substances actives
  - Q3B (R2) : nouveaux médicaments (produits finis)
  - Q3C : solvants résiduels
  - Q3D : impuretés élémentaires
- **Q4 Pharmacopées** : harmonisation des pharmacopées et de la rédaction des monographies
- **Q5 Qualité des produits biotechnologiques**
- **Q6 Spécifications** : harmonisation sur les procédures de contrôles et les critères d'acceptation pour les nouvelles substances actives et les nouveaux produits finis
- **Q7 Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives (API)**
- **Q8 Développement pharmaceutique** : harmonisation sur les pratiques lors du développement des médicaments, introduction de la notion de « qualité par la conception » (Qualité by Design)
- **Q9 Management du risque Qualité** : harmonisation des méthodes et des outils de management des risques pouvant impacter la qualité du produit
- **Q10 : Système Qualité Pharmaceutique** : harmonisation des modèles de systèmes d'assurance de la qualité
- **Q11 : Développement et fabrication des substances actives**
- **Q12 : Management du cycle de vie des produits**

### 3. Le dossier d'AMM et le format CTD

Afin de pouvoir être commercialisé, tout médicament doit disposer d'une **Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)**.

Pour obtenir cette autorisation, l'exploitant du médicament doit fournir aux autorités compétentes toutes les données nécessaires à l'évaluation du produit dans un dossier au format CTD (Common Technical Document). Ce format est issu de conférences ICH au cours desquelles les données nécessaires à l'obtention d'une AMM ont été harmonisées entre l'Europe, le Japon et les États-Unis.

Le CTD est constitué de **5 modules indépendants** organisés de la manière suivante : [24]

#### CTD Triangle

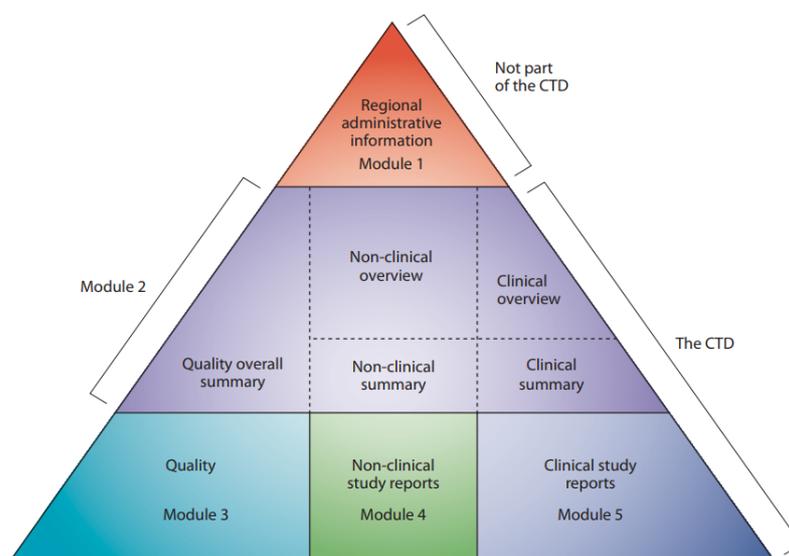


Figure 12 : Description du format CTD

- **Module 1 Informations administratives** : contient toutes les informations administratives relatives à l'exploitant ainsi qu'au site producteur
- **Module 2 Résumés** des modules 2, 3, 4 et avis des experts
- **Module 3 Qualité** : décomposé en 3 chapitres dont le principal est le 3.2 lui-même décomposé en 2 grandes parties :
  - 3.2.S: substance(s) active(s)
  - 3.2.P : produit fini
- **Module 4 : Sécurité** (rapport des études précliniques)
- **Module 5 : Efficacité** (rapport des études cliniques)

Le module 1 ne fait partie du CTD et est différent selon le pays. Les modules 2, 3, 4 et 5 sont harmonisés entre tous les pays membres.

#### 4. Les Good Manufacturing Practices (GMP) / Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

L'évaluation, la coordination et la supervision du développement des nouveaux médicaments à usage humain et vétérinaire est effectuée dans l'Union Européenne par l'Agence Européenne du Médicament (AEM) / European Medicines Agency (EMA) créée en 1995. En France, l'autorité de l'EMA s'exerce à travers 2 agences nationales : l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) pour le médicament à usage humain et l'ANMV (Agence Nationale du Médicament Vétérinaire) pour le médicament à usage vétérinaire.

Les lois et réglementations régissant les médicaments dans l'UE sont regroupés en un ensemble appelé **EudraLex** composé de 10 volumes dont le Volume 4 qui regroupe la réglementation européenne concernant les bonnes pratiques de fabrication = Good Manufacturing Practices (GMPs) des médicaments à usage humain et vétérinaire. La traduction des GMPs en droit français est le guide des **Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)**, dont la version la plus récente en vigueur est celle du 31 Décembre 2016.

Les BPF/GMPs sont un **guide d'assurance de la qualité** dont l'un des principaux objectifs est de limiter les risques de contamination croisée en s'appuyant sur une démarche 6M afin de s'assurer de la qualité et l'efficacité du produit ainsi que la sécurité des patients.

Le titulaire et l'exploitant d'une AMM ont l'obligation légale de respecter le guide des BPF/GMPs afin d'être accrédités par l'autorité compétente pour pouvoir produire et commercialiser le médicament.

Les BPF/GMPs sont composées de 3 parties et de 19 Annexes :

- **Partie I Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments à usage humain : composée elle-même de 9 chapitres :**
  - Chapitre 1 : Système Qualité Pharmaceutique
  - Chapitre 2 : Personnel
  - Chapitre 3 : Locaux et Matériel
  - Chapitre 4 : Documentation
  - Chapitre 5 : Production
  - Chapitre 6 : Contrôle de la Qualité
  - Chapitre 7 : Activités externalisées
  - Chapitre 8 : Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments
  - Chapitre 9 : Auto-inspection
- **Partie II Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments :** cette partie reprend les travaux d'harmonisation de la guideline ICH Q7 « GMP for Active Pharmaceutical Ingredient »
- **Partie III Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication :** cette partie reprend les travaux d'harmonisation des guidelines ICH Q9 « Quality Risk Management » et ICHQ10 « Pharmaceutical Quality System » ainsi que des recommandations sur la certification des lots.
- **Annexes 1 à 19 :**
  - Annexe 15 : Qualification et Validation

A présent que le cadre réglementaire européen pour la fabrication et la commercialisation du médicament est défini, nous allons nous intéresser aux exigences réglementaires européennes en ce qui concerne la validation du nettoyage et la maîtrise de la contamination croisée.

Il est très important de savoir que les BPF/GMP ne sont pas des textes réglementaires figés dans le temps, elles peuvent faire l'objet de mises à jour et intégrer de nouvelles exigences en fonction de nouvelles connaissances acquises : les industriels doivent donc se tenir informés de toute nouvelle évolution réglementaire et ont l'obligation d'adapter leur activité en conséquence afin de répondre aux nouvelles exigences.

C'est le cas pour la validation du nettoyage et la maîtrise de la contamination croisée : **les exigences BPF/GMP ont évolué en Décembre 2015 suite à la publication d'une guideline par l'EMA en Novembre 2014** : nous allons donc nous intéresser par la suite à l'évolution de ces exigences réglementaires.

## **B. Évolution des exigences européennes sur la validation du nettoyage**

### 1. Introduction de la guideline EMA du 20 Novembre 2014

La guideline EMA du 20 Novembre 2014 « Guideline on setting health exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities » introduit la prise en compte de notions toxicologiques dont le **PDE (Permitted Daily Exposure)** dans la détermination des critères d'acceptation pour la recherche de traces de principes actifs dans le cadre de la validation de nettoyage.

Cette ligne directrice concerne le risque de contamination croisée par des résidus de principe actif dans les unités de production de médicaments humains et/ou vétérinaires et/ou d'aliments médicamenteux destinés aux animaux, produits en Europe pour le marché européen.

Elle s'applique aux médicaments à usage humain ou vétérinaires, ainsi qu'aux principes actifs (produits en développement clinique et produits commercialisés).

Pour maîtriser ce risque, la ligne directrice de l'EMA propose de déterminer des limites d'exposition sans effet pour la santé d'un patient, d'un consommateur ou d'un animal cible en cas de contamination croisée.

Cette ligne directrice s'applique également aux industriels fabriquant dans les mêmes installations des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des produits ayant des statuts différents (cosmétiques, compléments alimentaires, dispositifs médicaux, etc.). Elle ne traite pas des risques de contamination microbiologique, ni ceux liés à d'autres contaminants potentiels (excipients, agents de nettoyage, agents de passivation, etc.). [25] [26]

## 1.1 Notions de toxicologie

### 1.1.1 Toxicité aiguë

La toxicité aiguë d'une substance chimique est l'ensemble des effets sur l'organisme provoqués par une exposition de courte durée à une dose (concentration) forte, généralement unique. Dans les études expérimentales chez l'animal, la toxicité aiguë se détermine notamment par voie orale ou cutanée par la DL50.

**La DL50 (dose létale 50)** est la dose unique censée provoquer la **mort de 50 %** des animaux auxquels la substance a été administrée. Elle est exprimée en masse de la substance étudiée rapportée à l'unité de masse corporelle des animaux soumis à l'expérimentation (mg.kg<sup>-1</sup>). [27]

### 1.1.2 Toxicité chronique

Chez l'homme et chez l'animal, on distingue généralement : [27]

- La **toxicité subaiguë/sub-chronique** : correspond aux effets d'une administration répétée à court terme.
- La **toxicité chronique** : correspond aux effets d'une administration répétée à long terme et à faibles doses. Chez l'animal elle correspond à des expositions durant la quasi-totalité de la durée de vie.

#### 1.1.2.1 Relations dose-effet et dose-réponse

L'exposition à une substance toxique peut produire des effets biochimiques, histologiques ou morphologiques, se traduisant par des altérations spécifiques d'un organe, d'un système ou d'une fonction (fonctions de reproduction par exemple), ou d'un processus biochimique ou biologique (cancer et mutagénicité).

Ces effets varient selon l'intensité, la voie, la fréquence et la durée de l'exposition mais aussi en fonction de l'espèce, du sexe, de l'âge et de l'état de santé des populations exposées. Ils peuvent être réversibles ou irréversibles, immédiats ou différés.

La variété et la sévérité des effets toxiques observés dans les populations augmentent généralement avec le niveau d'exposition : c'est la relation **dose-effet**. Elle est clairement à distinguer de la relation **dose-réponse** définie comme décrivant la relation entre la fréquence de survenue d'une pathologie dans une population et le niveau d'exposition à un toxique. [28]

#### 1.1.2.2 Détermination des doses critiques

Pour presque tous les types d'effets toxiques, on estime généralement qu'il existe une dose ou une concentration en dessous de laquelle aucun effet indésirable ne se produit : il existe un seuil de toxicité.

L'objectif est alors de déterminer la dose ou la concentration en dessous de laquelle la probabilité de survenue de l'effet critique sera en théorie nulle : la **dose maximale sans effet nocif observable** (DMSENO ou **NOAEL** en anglais pour **No Observed Adverse Effect Level**).

La NOAEL correspond plus précisément à la dose la plus élevée pour laquelle on n'observe pas d'augmentation significative statistiquement (ou biologiquement) en fréquence ou en sévérité d'un effet nocif, dans un groupe exposé à la substance par rapport à un groupe non exposé.

Cette dose n'est donc pas nécessairement une dose sans aucun effet : on parle alors dans ce cas de **NOEL (No Observed Effect Level)**, c'est-à-dire la **dose la plus forte ne provoquant pas d'effet** (modifications distinctes) chez l'animal.

L'étude expérimentale ne permet pas toujours d'avoir accès à la NOAEL. Il est alors proposé de déterminer la dose ou la concentration théoriquement la plus faible pour laquelle un effet indésirable est observé : c'est la **dose minimale pour un effet nocif observable** (DMENO ou **LOAEL** en anglais pour **Lowest Observed Adverse Effect Level**).

Plus précisément, elle correspond à la plus faible dose de substance pour laquelle on constate une augmentation statistiquement (ou biologiquement) significative en fréquence ou en sévérité d'un effet nocif observé dans le groupe exposé par rapport au groupe non exposé.

La **dose la plus basse provoquant un effet observable chez l'animal** peut être également déterminée : on parle alors de **LOEL (Low Observed Effect Level)**. [28]

La figure ci-dessous présente un exemple de courbe dose-réponse avec les données toxicologiques de référence :

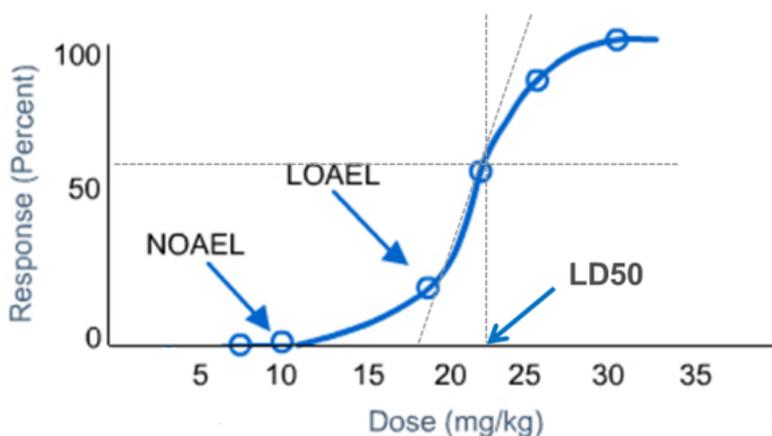


Figure 13 : Relation dose-réponse et valeurs toxicologiques de référence

## 1.2 Détermination des limites d'exposition sans effet pour la santé du patient : la PDE

### 1.2.1 Définition de la PDE

La **Permitted Daily Exposure (PDE)** est définie par l'EMA comme la donnée toxicologique ou thérapeutique spécifique à une substance active représentant la dose maximale sans engendrer un effet indésirable chez une personne si celle-ci est exposée à cette dose tous les jours tout au long de sa vie. La donnée PDE est donc la **valeur limite d'exposition journalière d'une substance active** permettant de garantir l'absence de tout effet biologique ou indésirable sur l'individu exposé et est exprimée généralement en  $\mu\text{g/j}$ . [25]

### 1.2.2 Calcul de la PDE

Le calcul de la PDE permet de définir une dose de référence prenant en compte les risques toxicologiques et/ou cliniques spécifiques au principe actif évalué, permettant ainsi de connaître le seuil en dessous duquel aucun effet néfaste sur la santé ne sera constaté chez l'homme ou chez l'animal (« dose sans effet »). [26]

La PDE est calculée à partir d'un point de départ (POD) issue des études expérimentales et en fonction du mode d'administration du principe actif étudié. La formule de calcul de la PDE est la suivante : [25] [26]

$$PDE (\mu\text{g}/\text{j}) = \frac{\text{POD} \times \text{Point de référence de l'individu}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5 (\times F6)}$$

Avec les éléments suivants :

- **POD (Point of Departure)** : la valeur de point de départ doit être préférentiellement la NOAEL ou NOEL mais en l'absence de données toxicologiques, une donnée pharmacologique peut être utilisée comme la LOEL ou la LOAEL.
- **Point de référence de l'individu** : la valeur du poids de référence est arbitrairement fixée à 50 kg pour l'homme, quel que soit le sexe. En effet, il est reconnu que certains patients adultes pèsent moins de 50 kg : le risque pour ces patients est pris en considération par les facteurs de sécurité utilisés pour le calcul de la PDE.
- **Facteurs de sécurité** :
  - **F1** : facteur qui tient compte de la **variabilité entre espèces**, variant de 2 à 12 :
    - F1 = 2, extrapolation du chien à l'homme ;
    - F1 = 2,5, extrapolation du lapin à l'homme ;
    - F1 = 3, extrapolation du singe à l'homme ;
    - F1 = 5, extrapolation du rat à l'homme ;
    - F1 = 12, extrapolation de la souris à l'homme ;
    - F1 = 10, extrapolation des autres espèces animales à l'homme ;
  - **F2** : facteur de 10 pour tenir compte de la **variabilité entre les individus** d'une même espèce ;
  - **F3** : facteur variable tenant compte de la **durée des études de toxicité** disponibles et pouvant varier de 1 à 10 :
    - F3 = 1 pour des études qui durent au moins une demi-vie (1 an pour les rongeurs ou les lapins, 7 ans pour les chiens, chats et les singes) ;
    - F3 = 1 pour les études de reproduction dans laquelle toute la période de l'organogénèse (période de développement des organes) est couverte ;
    - F3 = 2 pour les études de 6 mois chez les rongeurs, ou une étude de 3,5 ans chez les non-rongeurs ;
    - F3 = 5 pour les études de 3 mois chez les rongeurs, ou une étude de 2 ans chez les non-rongeurs ;
    - F3 = 10 pour tenir compte des doses répétées lors des études de toxicité de courte durée, à savoir moins de 4 semaines.

- **F4** : facteur pouvant être appliqué dans les **cas de toxicité sévères** (par exemple, cancérogénicité non génotoxique, neurotoxicité, ou tératogénicité) et pouvant varier de 1 à 10. Dans les études de toxicité sur la reproduction, les facteurs suivants sont utilisés :
  - F4 = 1 pour la toxicité fœtale associée à une toxicité maternelle ;
  - F4 = 5 pour la toxicité fœtale sans toxicité maternelle ;
  - F4 = 5 pour un effet tératogène associé à une toxicité maternelle ;
  - F4 = 10 pour un effet tératogène sans toxicité maternelle
- **F5** : facteur **variable** qui peut être appliqué **si la NOAEL n'a pas été établie**. Lorsque seule la LOEL est disponible, un facteur pouvant aller jusqu'à 10 peut être utilisé en fonction de la sévérité de la toxicité
- **(F6)** : dans certains cas où les **données sur la toxicité de la reproduction et du développement sont insuffisantes ou non disponibles** (phases initiales de développement ou produit sur le marché depuis très longtemps), il peut être nécessaire d'appliquer un facteur de risque supplémentaire F6 fixé à 10.

### 1.2.3 Cas particuliers

L'EMA reconnaît que dans certains cas particuliers, il peut être difficile de déterminer la PDE d'une substance active. C'est pourquoi elle émet également dans son guideline ses recommandations pour les produits suivants : [25] [26]

- Principes actifs avec potentiel génotoxique : le calcul de la limite doit être basé sur la **Threshold of Toxicological Concern (TTC)** ou seuil de préoccupation toxicologique qui correspond généralement à **1,5 µg/j/individu**.
- Principes actifs avec fort potentiel sensibilisant : l'EMA et les BPF/GMP recommandent de **dédier les locaux et les équipements** pour ces produits.
- Macromolécules thérapeutiques et peptides : ces molécules sont **dégradées** dans les conditions de nettoyage pratiquées dans l'industrie pharmaceutique (**pH extrêmes et/ou chaleur**) → le **PDE peut ne pas s'appliquer** pour ces molécules.
- Médicaments expérimentaux (produits en développement) : l'estimation de la PDE peut être difficile du fait de données limitées → utilisation possible de valeur par défaut :
  - 1,5 µg/j/individu pour un principe actif qui pourrait être cancérigène.
  - 10 µg/j/individu pour un principe actif qui pourrait être très actif ou très toxique.
  - 100 µg/j/individu pour un principe actif qui ne sont probablement ni cancérigènes, ni très actifs, ni très toxiques.

#### 1.2.4 Responsabilités, informations et documentation requises pour la détermination de la PDE

##### 1.2.4.1 Responsabilités

La valeur de PDE ne peut être déterminée que **par un expert en toxicologie** car lui seul a l'expérience et l'expertise pour évaluer l'ensemble des données toxicologiques.

Dans le cas d'un **contrat de sous-traitance** pour la fabrication d'un produit, il est indispensable de mettre en place un **cahier de charges entre le laboratoire exploitant** (le titulaire de l'AMM) et le **laboratoire fabricant** (le façonnier) pour définir les besoins et qui fournira la valeur de PDE. Généralement, il est de la responsabilité du laboratoire exploitant de déterminer et de fournir la valeur PDE au façonnier qui doit s'assurer que la valeur fournie a été calculée pour le bon mode d'administration (correspondant à celui de ses produits contaminables). [25] [26]

##### 1.2.4.1 Informations à communiquer au toxicologue

Afin de déterminer la valeur de PDE, il est nécessaire de transmettre les informations suivantes : [25] [26]

- Pour le produit contaminant :
  - Forme chimique (sel, stéréo-isomérisation, ...) et galénique
  - Données de pharmacovigilance (si disponibles)
  - Données CTD module 4 et 5
- Pour le produit contaminable :
  - Voie d'administration
  - Population cible (adulte/enfant/nourrisson) pour évaluer le poids cible
  - Durée maximum traitement lors étude clinique (produit en développement)

##### 1.2.4.2 Documentation requise dans le rapport d'établissement de la PDE

Les principaux éléments attendus par la guideline de l'EMA pour le rapport d'établissement de la valeur PDE d'une substance active sont : [25] [26]

- Le **nom de la substance**
- Les **dangers identifiés** de la substance : génotoxicité, cancérogénicité, potentiel hautement sensibilisant, toxicité de la reproduction et du développement
- La **base des données** utilisées **pour le calcul** de la PDE :
  - Justification de la sélection des effets critiques
  - NOAEL et facteurs de sécurité appliqués avec justification
- Les **publications** utilisées pour déterminer la PDE
- Un résumé du **CV de l'expert en toxicologie**

## 2. Évolution de l'Annexe 15 des BPF chapitre « Validation du nettoyage »

### 2.1 Présentation générale

L'Annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication définit le principe et les exigences réglementaires pour les activités de Qualification et de Validation dans l'industrie pharmaceutique. Elle précise également les types d'organisation, de planification et de documentation attendues ainsi que l'attendu dans la maîtrise des changements.

### 2.2 Évolution du contenu en Décembre 2015

Jusqu'à Décembre 2015, l'Annexe 15 « Qualification et Validation » des BPF était composée de 45 « paragraphes » répartis en 6 grandes parties.

En ce qui concerne la dernière partie « Validation des procédés », « Validation du nettoyage », les exigences BPF dans la sous-partie « Validation du nettoyage » se composaient de 7 paragraphes (points 36 à 42).

Le 29 Décembre 2015, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) a publié une nouvelle version du guide des BPF. Des modifications majeures ont notamment été réalisées dans l'Annexe 15 « Qualification et Validation » : celle-ci a été considérablement revue et est à présent composée de 99 paragraphes répartis en 14 parties :

En ce qui concerne la partie 10 « Validation du nettoyage », les exigences BPF ont été également revues et se composent à présent de 15 paragraphes (10.1 à 10.15).

Certaines exigences sont restées communes entre les deux textes mais davantage de précisions ont été apportées. Par ailleurs, de nouvelles recommandations et exigences ont été apportées.

### 2.3 Comparaison des exigences sur la partie « Validation du nettoyage »

#### 2.3.1 Les exigences communes

La mise à jour de la partie « Validation de nettoyage » a permis de renforcer des exigences déjà énoncées et d'apporter des précisions sur certains paramètres à prendre pour la validation de nettoyage comme l'objectif, le champ d'application, la liste des contaminants, les approches autorisées ou inacceptables et les conditions d'attente ou de réutilisation.

Le tableau ci-après résume les principales exigences communes entre les deux textes en termes de validation de nettoyage et les différentes précisions apportées par la nouvelle version de Décembre 2015 : [29] [21]

Tableau VIII : Exigences communes entre les 2 versions de l'Annexe 15 et précisions apportées

Paramètre	Exigence commune	Précisions apportées
Opérations de nettoyage	A valider pour vérifier l'efficacité des procédures de nettoyage	Regroupements d'équipements possible si justifié
	Sur les équipements en contact avec le produit	
Contaminants à rechercher	Résidus de produits, agents de nettoyage et micro-organismes	Contamination par les endotoxines à évaluer également (si applicable)
Limites d'acceptation en contaminants	Doivent pouvoir être atteintes, vérifiées	Doivent être documentées
Approche par pire des cas comme modèle de validation	Autorisée pour les procédures de nettoyages applicable à des produits ou procédés similaires	Justification scientifique du pire des cas à apporter Incidence des nouveaux produits à évaluer Prise en compte de la toxicité, la solubilité, la nettoyabilité et l'activité thérapeutique possible pour sélection pire des cas
Influence du temps entre la fin de fabrication et le nettoyage	A valider	Permet de définir la durée maximale de l'état sale
Influence du temps entre la fin du nettoyage et la réutilisation	A valider	Permet de définir la durée maximale de l'état propre
Utilisation d'agents factices pour valider	Autorisée exceptionnellement (pour les produits dangereux)	Justification scientifique nécessaire
Répétition du nettoyage jusqu'à obtention de la propreté	Méthode de validation inappropriée et non acceptable	
Méthodes analytiques et méthodes de prélèvements	Doivent être validées Doivent être adaptées aux limites d'acceptations des résidus	

### 2.3.1 Les nouvelles exigences

En plus de renforcer et d'apporter des précisions sur des exigences déjà énoncées, la partie « Validation de nettoyage » de la nouvelle Annexe 15 s'est enrichie de nouvelles exigences en lien avec la parution de la guideline publiée par l'EMA sur la détermination des limites d'acceptation en contaminants chimiques sur des équipements non dédiés. L'obligation de calculer des limites d'acceptation en contaminants par une évaluation de la PDE est à présent explicitement exigée dans le point 10.6 par un renvoi à la guideline de l'EMA du 20 Novembre 2014.

La prise en compte du niveau d'automatisation du nettoyage et de l'identification des facteurs variables (points 10.4 et 10.5) devient également une exigence BPF dans le but de réduire la variabilité dans le cas des nettoyages manuels et de valider un nettoyage efficace et reproductible.

Le nombre de sessions nécessaires à la validation du nettoyage a également été revu (point 10.13) : il n'est plus acceptable d'effectuer 3 runs en systématiques sans justification, une évaluation du risque doit être effectuée en tenant compte notamment du niveau d'automatisation du nettoyage.

Le tableau ci-dessous résume toutes les nouvelles exigences apportées pour la validation du nettoyage : [21]

Tableau IX : Nouvelles exigences de l'Annexe 15 des BPF pour la validation du nettoyage

Paramètre	Nouvelles exigences et précisions apportées	
<b>Contrôle visuel de la propreté</b>	Fait partie des critères d'acceptation de la validation du nettoyage mais utilisation à lui seul non acceptable	
<b>Nombre de sessions nécessaires pour valider</b>	3 sessions en systématique sans justification n'est plus acceptable : une évaluation du risque doit définir le nombre de sessions nécessaire pour valider	
<b>Fabrication par campagnes</b>	Prendre en compte les conditions de campagnes (durée et/ou nombre de lots) ainsi que l'incidence sur la nettoyabilité à la fin de la campagne	
<b>Niveau d'automatisation du nettoyage et facteurs variables</b>	Doivent être pris en compte dans la validation du nettoyage	
	Procédés automatiques : valider la plage normale de fonctionnement	Procédés manuels : identifier les facteurs variables, valider le pire des cas et mettre en place des moyens de contrôles pour limiter la variabilité et confirmer l'efficacité à une fréquence justifiée
<b>Critère d'acceptation de contamination résiduelle en produit</b>	Scientifiquement démontré selon une évaluation toxicologique basée sur le calcul de la PDE introduit dans la guideline EMA du 20 Novembre 2014 (sauf cas des macromolécules et peptides thérapeutiques)	
	Tient compte de tous les équipements utilisés et de l'effet cumulatif potentiel	
<b>Méthodes analytiques pour recherche de résidus de produit</b>	Si analyse de certains résidus spécifiques impossible, le carbone organique total ou la conductivité peuvent être envisagés	
<b>Méthodes de prélèvements</b>	Direct par écouvillonnage ou indirect par rinçage	
	Permet de récupérer le contaminant	
<b>Contenu des protocoles de validation</b>	Prend en compte les différents matériaux prélevés sur l'équipement et n'influe pas sur le résultat	
	Référencement avec justification des points d'échantillonnage et des critères d'acceptation	
<b>Médicaments expérimentaux</b>	Validation de nettoyage reconnue comme difficile et longue pour ces produits : vérification de la propreté après chaque lot acceptable si nettoyage démontré comme efficace	
<b>Inefficacité ou inadéquation du procédé de nettoyage</b>	Dédier les équipements/locaux et/ou prendre des mesures appropriées	

## Chapitre 2 : La stratégie de validation de nettoyage

Le cadre réglementaire européen pour la fabrication et la commercialisation du médicament étant défini et après avoir défini les nouvelles exigences réglementaires européennes en ce qui concerne la validation du nettoyage et la maîtrise de la contamination croisée, nous allons aborder à présent la stratégie de validation de nettoyage à mettre en place afin de respecter ces exigences.

### A. Principe de la validation de nettoyage

#### 1. Définition et objectifs de la validation de nettoyage

##### 1.1 Définition

Les BPF définissent la validation du nettoyage comme une « information documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée élimine le produit ou les agents utilisés préalablement pour nettoyer l'équipement, de manière reproductible, en dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée déterminé scientifiquement. » [21]

La validation de nettoyage est donc la démonstration de l'efficacité des méthodes de nettoyage pour permettre de réduire à un niveau acceptable tous les résidus de contaminants.

##### 1.2 Objectifs

La validation du nettoyage a pour principal objectif de garantir que tous les procédés de fabrication sont mis en œuvre dans des locaux et avec du matériel propre. Elle doit être considérée comme l'un des moyens mis à la disposition du fabricant pour lutter contre les risques de contamination en général, et plus particulièrement les risques de contamination croisée. Ce moyen fait partie des actions d'assurance de la qualité communément mises en œuvre.

Comme vu précédemment, la validation est une exigence réglementaire mais elle ne doit pas être perçue comme une contrainte pour répondre aux exigences des inspecteurs des autorités de santé compétentes.

Au contraire, elle doit être également une démarche volontaire de l'industrie principalement basée sur la maîtrise des risques pour le patient afin de garantir la sécurité des patients ainsi que la qualité et l'efficacité du produit.

Il est donc indispensable de bien réfléchir et de bien construire sa stratégie de validation de nettoyage avant d'engager les sessions de validation afin de n'omettre aucuns paramètres critiques. [7]

## 2. Les acteurs de la validation de nettoyage

La validation de nettoyage est un processus très transversal au sein d'un site de fabrication pharmaceutique qui réunit des acteurs pouvant provenir de huit services différents : la Validation / Qualification, l'Assurance Qualité, la Production, la Maintenance, les Laboratoires de Développement analytique et de Contrôle Qualité, le service HSE et la Logistique.

Ainsi, afin de n'oublier aucuns paramètres cruciaux lors de la construction de sa stratégie de validation de nettoyage, il est indispensable de mettre en place une structure « gestion de projets » au sein de l'entreprise afin de réunir tous les corps de métier concerné depuis la conception jusqu'à la réalisation des essais de validation de nettoyage.

### 2.1 Le service Validation / Qualification

Le service Validation / Qualification est un des acteurs principaux de la validation de nettoyage, il s'occupe de la réalisation des qualifications des équipements de fabrication et de nettoyage du site ainsi que de la validation des procédés de fabrication et de nettoyage.

Il s'assure donc de l'état qualifié des équipements avant la réalisation des essais de validation de nettoyage. Son rôle est également de rédiger toute la documentation associée à la validation de nettoyage (plan directeur de validation, protocoles et rapports). Il a aussi pour mission de définir les critères d'acceptation pour la recherche de résidus de contaminants.

### 2.2 L'Assurance Qualité

L'Assurance qualité tient un rôle central de garant, elle est en charge :

- D'assurer que la stratégie de validation de nettoyage est en accord avec les exigences réglementaires
- De vérifier que les résultats de validation de nettoyage obtenus permettent de garantir la sécurité des patients ainsi que la qualité et l'efficacité du produit dans le cadre de la certification et la libération des lots sur le marché.
- D'approuver toute la documentation nécessaire à la validation de nettoyage : modes opératoires de nettoyage, protocoles et rapports de validation de nettoyage, plan directeur de validation.

### 2.3 La Production et la Maintenance

Le nettoyage des équipements étant une opération de production indispensable dans la lutte contre la contamination croisée, il est bien évident que toute l'unité de la production, du responsable à l'opérateur, est impliquée dans la validation de nettoyage.

En effet, le responsable de production doit veiller à la formation des opérateurs de production aux procédures de nettoyage et au respect des procédures. Les opérateurs s'occupent de la réalisation du nettoyage et réalisent l'inspection visuelle après chaque nettoyage. La production doit également rédiger les modes opératoires de nettoyage des équipements et du matériel.

En sus de la production, il est indispensable d'ajouter le service de la Maintenance qui s'occupe du maintien en bon état des équipements de production et de nettoyage.

## 2.4 Le Laboratoire

### 2.4.1 Le Développement Analytique

Le laboratoire de développement analytique a pour rôle de développer et de valider les méthodes analytiques de recherche de résidus de contaminants (produits, agents de nettoyage) ainsi que les méthodes de prélèvements (surface et eaux de rinçage).

### 2.4.2 Le Contrôle Qualité

Le laboratoire de Contrôle Qualité chimique et microbiologique s'occupe d'analyser les prélèvements réalisés lors de la validation de nettoyage, d'évaluer la conformité ou non des résultats par rapport aux spécifications définies et compile les résultats obtenus dans des fiches de tests.

## 2.5 Le service HSE

Le service HSE doit également être impliqué afin de s'assurer que tous les moyens sont mis en œuvre pour ne pas soumettre les opérateurs de nettoyage à des risques sécurité : il est en charge de vérifier la disponibilité des équipements de protection individuels (EPI). Il a pour mission également d'adapter et d'optimiser l'ergonomie du poste de travail des opérateurs lors du démontage et du nettoyage des différentes pièces d'un équipement dans le cas d'un nettoyage manuel.

## 2.6 La Logistique

La validation de nettoyage ne doit pas être une contrainte pour l'entreprise, elle ne doit pas impacter négativement les engagements pris pour mettre les produits sur le marché.

Il est donc primordial que le service de la Logistique soit aussi impliqué dans la validation de nettoyage : elle doit organiser les plannings de production pour réaliser la validation de nettoyage en fonction des délais fixés dans le plan de validation (temps de stockage « sale » et « propre ») et intégrer les besoins logistiques en termes de validation de campagne (nombre de lots du même produit avant de nettoyer).

## 3. Les différents types de validation

### 3.1 La validation prospective

La validation prospective est la « validation effectuée **avant la production de routine** de produits destinés à la vente. » [21]

Il s'agit de l'approche préconisée dans les référentiels réglementaires. Elle est effectuée lorsque le procédé de fabrication ou de nettoyage a été modifié et que ces modifications peuvent influencer sur les caractéristiques finales du produit.

### 3.2 La validation simultanée (ou concomitante)

La validation simultanée (ou concomitante) est la « validation effectuée dans des circonstances exceptionnelles, justifiée par des bénéfices significatifs pour le patient, le protocole de validation étant exécuté **en même temps que la commercialisation** des lots de validation. » [21]

Dans la plupart des cas, la validation de nettoyage est réalisée selon cette approche. En effet, les procédures de nettoyage sont déjà existantes mais pas encore validées lors de la réalisation des essais de validation de nettoyage.

Cependant la démarche reste la même que la validation prospective : le lot suivant l'essai de validation de nettoyage doit être bloqué jusqu'à l'obtention des résultats de l'essai et ne peut être libéré qu'en cas de résultats conformes n'impactant pas la sécurité du patient ainsi que la qualité et l'efficacité du produit.

### 3.3 La validation rétrospective

La validation rétrospective est la « validation d'un procédé pour un produit **qui a été commercialisé**, sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot. » [29]

Depuis la mise à jour de l'Annexe 15 des BPF en Décembre 2015, la validation rétrospective **n'est aujourd'hui plus une pratique acceptée** par les instances réglementaires et ne doit donc plus être effectuée.

## **B. Les prérequis à la validation du nettoyage**

Avant d'envisager toute validation de nettoyage, il est obligatoire de s'assurer que certaines conditions prérequis sont satisfaites : [30]

- Les équipements à nettoyer et les systèmes de nettoyage en place sont qualifiés ;
- Les agents de nettoyage sont qualifiés ;
- Les procédés de nettoyage sont décrits dans des procédures écrites et sont réalistes et optimisés ;
- Le personnel réalisant le nettoyage est formé et qualifié.

### 1. Les équipements à nettoyer

Avant de débiter la validation du nettoyage, la qualification des équipements à nettoyer ainsi que des systèmes de nettoyage en place est un prérequis indispensable et obligatoire afin de garantir le bon déroulement des essais de validation.

Selon les BPF, « qualifier un matériel, c'est apporter la preuve que celui-ci est installé et fonctionne de manière reproductible, conformément à des spécifications préétablies ». [21]



### 1.3 La qualification

Lorsque l'analyse de risques est effectuée, les tests de qualification suivants peuvent être réalisés en fonction de l'évaluation de la criticité finale de l'équipement : [7] [21]

#### 1.3.1 La qualification de conception (QC)

La qualification de conception (QC) ou « Quality by design » (QbD) est la vérification documentée attestant que la conception proposée pour les installations, les systèmes et les équipements convient pour l'objectif visé ». La QC est donc la comparaison documentée que de la conception de l'équipement versus l'URS afin de garantir que tous les éléments identifiés comme nécessaire sont bien pris en compte dans la conception de l'équipement.

#### 1.3.2 Les tests à réception usine (FAT)

A l'issue de la construction de l'équipement, des tests à réception usine ou « Factory Acceptance Test » (FAT) peuvent être réalisés. Ces tests permettent un contrôle précoce des fonctionnalités de l'équipement afin de limiter les risques de non-conformités lors de la qualification. La conclusion de ces tests permet la recevabilité de l'équipement et l'approbation de ces tests permet d'autoriser ou non la livraison sur site de l'équipement.

#### 1.3.3 Les tests de réception sur site (SAT)

De même que pour les FAT, des tests de réception sur site ou « Site Acceptance Test » (SAT) peuvent être réalisés afin de contrôler le respect des règles d'installation et de mise en service. Le système est installé sur le site et son fonctionnement est testé afin de vérifier qu'il est conforme aux spécifications approuvées.

#### 1.3.4 La qualification d'installation (QI)

La qualification d'installation (QI) est la « vérification documentée attestant les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant ». La QI consiste à vérifier notamment :

- La présence, la conformité et l'identification de l'équipement et des composants ;
- La présence de toute la documentation nécessaire : schémas, plans, instructions du fournisseur, certificats métrologiques, certificats matières

#### 1.3.5 La qualification opérationnelle (QO)

La qualification opérationnelle (QO) est la « vérification documentée attestant que les installations, les systèmes et les équipements, tels qu'ils sont installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu dans les gammes de fonctionnement escomptées ».

La QO consiste à vérifier en particulier :

- Le fonctionnement conforme des fonctions sur toutes les places critiques
- Le fonctionnement des alarmes et des sécurités à impact qualité

### 1.3.6 La qualification de performances (QP)

La qualification de performances (QP) est la « vérification documentée attestant que les systèmes et les équipements sont capables de fonctionner efficacement et de manière reproductible d'après la méthode du procédé approuvée et les spécifications du produit ».

La QP évalue donc la maîtrise des performances de l'équipement dans le temps dans les conditions normales d'utilisation selon un nombre définis de runs.

## 2. Le matériel de nettoyage

### 2.1 La réglementation européenne des produits de nettoyage

#### 2.1.1 Les détergents

Dans l'UE, les produits chimiques sont soumis à la réglementation REACH (Règlement sur l'Enregistrement, l'Évaluation, l'Autorisation et les restrictions des substances Chimiques) en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> Juin 2007. Ce règlement décrit le statut de nombreux produits chimiques ainsi que les règles d'autorisation de mise sur le marché et de circulation dans le but de protéger la santé et l'environnement contre les dangers des produits chimiques.

Pour les détergents, la réglementation REACH est complétée par la directive (CE) N°648/2004 du 31 Mars 2004.

Les produits détergents sont également soumis à la directive CE n°1272/2008 du 16 décembre 2008 relative à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et mélanges. Cette directive définit les données de sécurité devant être fournies par le fabricant ainsi les règles HSE à respecter en termes d'identification et de stockage.

Enfin, au niveau de l'État Français, les produits détergents doivent obéir au décret n°98-507 pour les produits destinés à entrer en contact avec des produits pour l'alimentation de l'homme. [17]

#### 2.1.2 Les désinfectants (groupe 1 des biocides)

##### 2.1.2.1 Définition d'un biocide

Le terme biocide est applicable à toute substance active, générée in situ ou non, et aux produits qui contiennent des mélanges de substances actives.

Un produit biocide vise à détruire, repousser ou rendre inoffensif les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière, par une action autre qu'une simple action physique ou mécanique. [32]

### 2.1.2.2 Réglementation

L'Union Européenne a mis en place le 16 février 1998 la directive Biocide 98/8/CE qui a mis en place un processus d'identification puis de notification des substances actives par les fabricants et enfin leur évaluation par les autorités compétentes du pays européen concerné.

Des étapes clés se sont succédées et depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2013, en substitution de la directive, le règlement BIOCIDE n°528/2012 est en vigueur concernant l'autorisation de mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides. Ce règlement renforce globalement le niveau d'exigences pour un plus haut niveau de protection de la santé humaine et animale et de l'environnement.

La mise en œuvre de la réglementation Biocide est gérée par l'ECHA, l'Agence Européenne des produits chimiques, localisée à Helsinki. Tous les produits Biocides destinés à être mis sur le marché en Europe requièrent une autorisation (AMM Biocides) au niveau de l'État membre, pouvant être étendue à d'autres États membres par reconnaissance mutuelle. [32]

### 2.1.2.3 Classification des biocides

La description de chaque type de produit biocide figure dans l'Annexe V du règlement n°528/2012. On distingue 4 groupes de biocides : [32]

- Groupe 1 : Désinfectants
- Groupe 2 : Produits de protection (bois, cuir, matériaux de construction)
- Groupe 3 : Produits de lutte contre les nuisibles
- Groupe 4 : Autres produits biocides

Au sein du groupe 1 des désinfectants, on définit 5 types de produits (TP) : [32]

- TP1 = Hygiène humaine
- TP2 = Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux
- TP3 = Hygiène vétérinaire
- TP4 = Surfaces en contact avec les denrées alimentaires humaines et les aliments pour animaux
- TP5 = Utilisés pour désinfecter l'eau potable destinée aux hommes et aux animaux.

Ainsi dans l'industrie pharmaceutique, les produits biocides destinés à la désinfection des surfaces environnementales et des surfaces des équipements et matériels de production sont des biocides du groupe 1 TP2 et /ou TP4. On trouvera également dans les sites pharmaceutiques des biocides TP1 pour la désinfection des mains.

## 2.2 Qualification des agents de nettoyage

A l'instar des équipements, les agents de nettoyage doivent être également qualifiés, c'est-à-dire « prouver que ces agents sont adaptés au mode de nettoyage, qu'ils n'altèrent pas la surface à nettoyer, ne génèrent ni ne transfèrent de contaminants. » [30]

Les agents de nettoyage doivent être sélectionnés en fonction du niveau de risque pour l'équipement, le produit, l'opérateur, le patient et l'environnement. Ils doivent être achetés auprès de fournisseurs sélectionnés ou agréés par l'entreprise.

Les fournisseurs doivent transmettre pour les agents de nettoyage, en fonction de leur utilisation, la documentation suivante :

- Une fiche technique contenant :
  - Le mode d'emploi et les applications possibles
  - La composition (au minimum qualitative)
- Une fiche de données de sécurité
- Un certificat de conformité aux règlements REACH et/ou BIOCIDES
- Un certificat de conformité aux règles UE de classification, d'étiquetage et d'emballage des substances et mélanges
- Un certificat d'analyse et les données de stabilité du produit pur
- Un certificat de compatibilités matériaux
- Une méthode de dosage
- Une méthode validée de recherche des traces

## 3. Les méthodes de nettoyage et le personnel

Enfin, l'exercice de validation de nettoyage ne peut débuter qu'à la condition que les procédés de nettoyage soient définis et décrits dans une procédure de nettoyage et que le personnel réalisant le nettoyage soit formé et qualifié.

### 3.1 La procédure de nettoyage

La détermination de la recette de nettoyage commence généralement par des essais à l'échelle du laboratoire ou à l'échelle pilote. Ensuite, une ou plusieurs recettes sont testées sur l'équipement de production avec l'implication du personnel qui ont l'expérience et la connaissance du terrain afin d'optimiser au maximum la recette. Une fois la recette de nettoyage établie, elle doit être décrite dans une procédure de nettoyage approuvée par l'Assurance Qualité.

La procédure de nettoyage a pour fonction de donner les informations détaillées et séquentielles nécessaires à la réalisation du nettoyage. Elle constitue un des points clés de la validation de nettoyage puisque c'est à partir de ce document que la validation est réalisée, elle doit donc être suffisamment détaillée pour garantir l'efficacité et la reproductibilité du nettoyage. [7]

Les points clés sont les suivants : [9]

- **Objet** : nettoyage des locaux et des équipements
- **Niveau de propreté à atteindre** : propreté visuelle, propreté chimique, propreté microbiologique, propreté particulière
- Décrire les **équipements** ou les surfaces générales à nettoyer
- Citer le **matériel de nettoyage**
- Citer les **agents de nettoyage** utilisés et les conditions d'emploi (température, dosage, temps, action mécanique à apporter)
- Citer le **personnel**, sa qualification et les responsabilités de chacun
- Citer les **précautions** particulières (sécurité, consignes d'exploitation) ; il faudra déterminer et maîtriser le temps maximum et les conditions d'attente entre la fin d'une fabrication et l'opération de nettoyage.
- Décrire le **mode opératoire** proprement dit, préciser le type du nettoyage : manuel, semi-automatique, nettoyage en place (NEP)
- Décrire les **conditions de stockage** des locaux du matériel et des équipements afin de déterminer la durée de validité du nettoyage
- Préciser les **contrôles, vérifications et enregistrements**
- Indiquer la conduite à tenir en cas d'**anomalies** et les **actions correctives** à mettre en place

### 3.2 Formation du personnel

L'efficacité d'un procédé de nettoyage dépend directement de la bonne application des procédures de nettoyage et est donc également fonction de la formation du personnel à ces opérations : les opérateurs doivent avoir le niveau de formation théorique et pratique adéquat pour effectuer le nettoyage et on doit pouvoir en apporter la preuve.

Il est nécessaire de sensibiliser les opérateurs à la bonne application des procédures et à l'importance de l'efficacité du nettoyage en leur expliquant les enjeux de la formation : garantir la sécurité des patients ainsi que la qualité et l'efficacité des produits.

La formation des opérateurs aux procédures de nettoyage est primordiale dans le cas de procédés de nettoyage manuels : la formation et l'habilitation du personnel permettront de diminuer la variabilité entre les opérateurs et d'assurer la reproductibilité de la méthode de nettoyage. Le personnel doit aussi être formé et habilité au critère d'inspection visuelle afin que le critère « visuellement propre » soit le même pour tous les opérateurs.

Une fois la formation effectuée, il est particulièrement important :

- D'impliquer les opérateurs lors de la validation de nettoyage
- D'être à l'écoute des opérateurs en cas de problèmes ou de leurs propositions pour améliorer une méthode de nettoyage
- D'assurer une mise à jour des procédures de nettoyage en cas de changement
- De programmer des vérifications périodiques et de renouveler régulièrement la formation des opérateurs

## C. La démarche globale de validation du nettoyage

Interprétons la définition des BPF précédemment citée :

« La validation du nettoyage est une information documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée élimine le produit ou les agents utilisés préalablement pour nettoyer l'équipement, de manière reproductible, en dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée déterminé scientifiquement. » [21]

- **Information documentée** : la politique de validation de nettoyage, la stratégie de validation de nettoyage d'un équipement et les résultats obtenus attestant la conformité de la validation du nettoyage d'un équipements doivent être rédigés dans des documents faisant office de preuves ;
- **Procédure de nettoyage approuvée** : la recette de nettoyage d'un équipement est un prérequis à la validation de nettoyage, elle doit être définie au préalable et documentée dans une procédure qui doit être approuvée par l'Assurance Qualité ;
- **Élimine le produit ou les agents utilisés préalablement pour nettoyer l'équipement** : la validation de nettoyage doit fournir la preuve que le nettoyage est efficace et permet d'éliminer les contaminants chimiques qui sont le produit mais aussi les agents de nettoyage ;
- **Reproductible** : l'efficacité du nettoyage effectué doit être répétée « un nombre de fois suffisant en fonction d'une évaluation du risque afin de prouver que la méthode de nettoyage est validée » ; [21]
- **En dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée déterminé scientifiquement** : le niveau de contamination résiduelle doit donc être recherché et pouvoir être détecté par des méthodes de prélèvements et d'analyses validées. Un niveau maximal de contamination résiduelle autorisée doit être défini et justifié avec des données scientifiquement fondées basées sur une évaluation pharmacologique issue de données d'études cliniques et toxicologiques. [21]

Ainsi, à partir de la définition de la validation de nettoyage apportée par les BPF, il est possible d'en découler les grands principes de la démarche globale de validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique :

- Le choix et la définition de la politique de validation de nettoyage
- L'établissement des prérequis indispensables à la validation de nettoyage
- Le développement de la stratégie de validation de nettoyage avec notamment la détermination des limites maximales autorisées de contamination résiduelle
- La mise en place du système documentaire

## 1. Choix de la politique de validation de nettoyage

### 1.1 Quels types d'équipements doit-on valider ?

Les BPF exigent que la validation de nettoyage soit effectuée pour tous les « équipements en contact avec le produit ». [21]

Cela implique donc **obligatoirement tous les équipements dont la surface est en contact direct** avec le produit comme par exemple les cuves de fabrication, les carters de filtration et les remplisseuses. Cependant, les équipements dont la surface est en **contact indirecte** avec le produit, c'est-à-dire ayant une surface à proximité du produit, peuvent être inclus dans le programme de validation de nettoyage **s'il existe un risque significatif de transfert de contamination vers le produit**. On peut citer par exemple les étagères de lyophilisateurs ou l'intérieur des hydro-laveuses ou des fours de séchage. [33]

### 1.2 Doit-on valider le nettoyage de tous les produits ?

Sur les sites pharmaceutiques de production multi-produits, il existe en général un très grand nombre d'équipements et ces équipements sont en majorité non-dédiés : cela laisse donc envisager des validations de nettoyage longues et donc très coûteuses, il paraît donc très difficile de valider le nettoyage de tous les produits.

A contrario, sur les sites pharmaceutiques de production mono-produit ou multi-produits avec des équipements dédiés, le risque de contamination croisée chimique est plus limité ce qui laisse envisager des validations de nettoyages plus aisées et plus rapide.

Il est donc très important de faire un choix en termes de politique de validation de nettoyage en fonction du type d'activité de l'entreprise. Plusieurs choix de politique de validation de nettoyage peuvent donc être mis en place : [7]

- Sur les sites mono-produit : il est possible de réaliser un **groupage entre les équipements** pour réduire l'effort de la validation de nettoyage → seuls les équipements définis comme les plus critiques pour le nettoyage feront l'objet de la validation de nettoyage ce qui validera par extension le nettoyage des équipements les moins critiques.
- Sur les sites multi-produits avec équipements non dédiés : la rationalisation de l'effort de validation est possible en utilisant une méthode de **groupage par approche matricielle** qui consiste à **déterminer le/les équipement(s) / produit (s) « pire(s) des cas »** ou « worst case » afin d'effectuer la validation de nettoyage sur le « pire des cas » ce qui valide implicitement le nettoyage de tous les autres produits.

La méthodologie de groupage par analyse matricielle afin de déterminer le/les « pire des cas » est la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique car elle permet d'alléger considérablement le nombre d'essais de validation de nettoyage.

Cette méthode est autorisée par les BPF/GMP à la condition qu'une « justification scientifique » soit « fournie pour la sélection du pire cas » et que « l'incidence des nouveaux produits sur le site soit évaluée ». [21]

C'est cette approche qui sera présentée pour la suite de notre étude.

## 2. Groupage des équipements et sélection des produits « pire cas » par approche matricielle

### 2.1 Recueil de données

Dans un premier temps, il est nécessaire de recueillir un certain nombre de données sur les différents produits fabriqués sur le site, sur les équipements nécessitant une validation de nettoyage et sur les procédures de nettoyages existantes afin de mettre en place la stratégie de groupage par approche matricielle.

#### 2.1.1 Données sur les produits

Pour chaque spécialité fabriquée sur le site, il est nécessaire de connaître les informations suivantes :

- La posologie :
  - La dose minimale thérapeutique (DTmin)
  - La quantité maximale journalière (QPmax)
- La forme galénique et la formule avec la quantité (nomenclature) de toutes les matières premières composant le produit : principe(s) actif(s) (API) et excipients
- Les tailles de lots validées dont la plus petite taille de lot (TLmin)
- La fiche de sécurité (FDS) de toutes les MP
- L'évaluation toxicologique du produit : valeur de PDE
- Pour l'API :
  - La solubilité dans l'eau
  - La toxicité : valeur de PDE ou à défaut de l'OEL ou de la DL50

#### 2.1.2 Données sur les équipements

Pour chaque équipement concerné par une validation de nettoyage sur le site, il est nécessaire de connaître les informations suivantes :

- La liste de tous les produits fabriqués sur l'équipement
- La surface de l'équipement (cm<sup>2</sup>) en contact avec le produit et sa capacité (kg, L)
- L'ensemble des matières composant l'équipement : inox 316L, PFTE, ...
- Les caractéristiques de l'équipement : présence ou non d'un agitateur, nombres de pales, de buses de lavage, de sondes, ..., etc.

### 2.1.3 Données sur les procédures de nettoyage

Pour chaque procédure de nettoyage à valider sur le site, il est nécessaire de connaître les informations suivantes :

- Le/les équipement(s) et le/les produits(s) concerné(s) par la procédure de nettoyage
- Les paramètres critiques TACT de chaque étape de la procédure de nettoyage
- Les agents de nettoyages utilisés
- Leur action : détergente et/ou désinfectante
- Leur composition
- Leur toxicité : PDE si disponible ou OEL ou DL50

### 2.2 Matrice produits/équipements

Une fois l'état des lieux effectué sur les produits, équipements et procédures de nettoyage du site, une matrice reliant les produits aux équipements doit être construite selon le modèle suivant :

Tableau X : Modèle de matrice produits/équipements

Produits	Équipements				
	Équipement 1	Équipement 2	Équipement 3	Équipement 4	Équipement 5
Produit A	X		X		X
Produit B	X	X		X	
Produit C			X	X	X

### 2.3 Groupage des équipements

Lorsque plusieurs équipements sont concernés par la même procédure de nettoyage (point essentiel), il est possible d'effectuer un groupage de ces équipements afin de déterminer l'équipement « pire des cas » pour la validation de nettoyage. Cette pratique est autorisée réglementairement par les BPF mais « appelle une justification de l'équipement choisi pour la validation de nettoyage ». [21]

Il existe essentiellement 2 types de regroupements : [34]

- **Équipements identiques** : les équipements ont un design et des caractéristiques strictement « identiques » sur base d'une justification scientifique → la validation de nettoyage peut se faire sur n'importe quel équipement
- **Équipements similaires** : les équipements ont un design proche, une approche matricielle peut être réalisée pour déterminer l'équipement « Worst Case » en prenant en compte le design (nombres de piquages, de buses de lavage, de pales d'agitation) et les dimensions (taille ou volume) comme facteurs principaux, le premier augmentant la difficulté de nettoyage et le second la quantité potentielle de résidus.

## 2.4 Détermination du score pire cas

Une fois la matrice produits/équipements établie et le regroupage d'équipements effectué, la matrice « produit pire cas » de nettoyage doit être effectuée pour tous les produits afin de déterminer le(s) produit(s) « pire(s) des cas » pour chaque équipement pour chaque procédure de nettoyage réalisée.

La construction de la matrice « produit pire cas » va consister à calculer un score pour chaque produit en effectuant des cotations (appelés par la suite indice de criticité IDC) sur différents critères justifiés et suffisamment discriminants pour déterminer le « pire des cas ». Selon les BPF, « les critères pour définir le pire cas peuvent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique ». [21]

### 2.4.1 Choix du traceur des produits

La première étape est de définir pour chaque produit le traceur, c'est-à-dire la matière première composant le produit fini qui sera recherchée pour la validation du nettoyage.

Préférentiellement, c'est le **principe actif du produit** qui doit être choisi comme traceur, si plusieurs actifs sont contenus dans la même spécialité, il faut choisir comme traceur le principe actif ayant la toxicité et/ou activité pharmacologique la plus élevée ou le moins soluble dans l'eau.

Cependant, dans le cas de spécialités ne présentant pas d'actifs ou un actif très peu toxique et très soluble dans l'eau, le choix du traceur peut être orienté sur un excipient : il faut alors choisir un excipient très peu soluble dans l'eau (par exemple les gélifiants) et/ou ayant une toxicité notoire (par exemple les conservateurs). Dans tous les cas, le choix du traceur doit être justifié.

### 2.4.2 Critères de choix pour la sélection du pire cas

#### 2.4.2.1 La nettoyabilité

L'aptitude au nettoyage (ou nettoyabilité) du produit fini doit être le premier critère à prendre en compte car il est le plus important pour déterminer le « pire cas » de nettoyage. Elle peut être évaluée : [34]

- **Par un questionnaire opérateur** : temps de nettoyage, moyens mis en œuvre, observations du produit, ... → le questionnaire doit être identique pour tous les produits et favoriser des critères objectifs ;
- **Par une étude galénique du produit** : solubilité, viscosité, tension superficielle, présence de produits gras, collants, gélifiants, inorganiques insolubles (oxydes de zinc et titane) ;
- **Par une étude paillassée en laboratoire** : en comparant sur plaques le nettoyage des produits entre eux ou à une valeur de référence

L'aptitude au nettoyage des produits peut être coté avec les indices de criticité suivants :

**Tableau XI : Cotation de la nettoyabilité des produits**

Type de nettoyabilité	IDC
Facile à nettoyer	1
Difficile à nettoyer	4
Très difficile à nettoyer	7

#### 2.4.2.2 La solubilité dans l'eau

L'eau étant le solvant généralement utilisée majoritairement dans un procédé de nettoyage, la solubilité du traceur dans l'eau est un critère de choix pour la détermination du « pire cas » de nettoyage. Il est recommandé d'effectuer la cotation de la solubilité selon les prescriptions générales de la Pharmacopée Européenne avec les IDC suivants :

**Tableau XII : Cotation de la solubilité dans l'eau du traceur**

Type de solubilité aqueuse (15-25°C)	Volume de solvant en mL / g de substance	IDC
Très soluble	$V \leq 1$	1
Facilement soluble	$1 < V \leq 10$	2
Soluble	$10 < V \leq 30$	3
Assez soluble	$30 < V \leq 100$	4
Peu soluble	$100 < V \leq 1000$	5
Très peu soluble	$1000 < V \leq 10000$	6
Pratiquement insoluble	$V > 10000$	7

#### 2.4.2.3 La toxicité

La toxicité n'est pas forcément le critère le plus pertinent à prendre en compte pour déterminer le produit « pire cas » de nettoyage car un produit très toxique mais très soluble dans l'eau ne sera pas forcément le produit le plus difficile à nettoyer.

Le choix ou non du critère de toxicité dans la détermination du « pire des cas » de nettoyage doit dans tous les cas être justifié.

Néanmoins, si la toxicité est prise en compte, c'est préférentiellement la toxicité du produit fini qui doit être évaluée ou à défaut celle du traceur.

Si la donnée est disponible, la toxicité doit être définie par la valeur PDE (en µg/j). Si la donnée PDE n'est pas disponible, la toxicité peut être évaluée par la DL50 (en mg/kg) pour une voie d'administration donnée et pour une même espèce animale (en général voie orale chez le rat).

Si la donnée PDE est utilisée, il est recommandé de coter les produits avec un indice de criticité se basant sur les recommandations de l'EMA : [35]

Tableau XIII : Cotation de la toxicité en fonction de la valeur de PDE

Valeur de PDE (µg/j)	Toxicité du produit	IDC
<b>PDE ≥ 10000</b>	<b>Toxicité très faible</b>	<b>1</b>
<b>1000 ≤ PDE &lt; 10000</b>	<b>Toxicité faible</b>	<b>2</b>
<b>100 ≤ PDE &lt; 1000</b>	<b>Toxicité modérée</b>	<b>3</b>
<b>10 ≤ PDE &lt; 100</b>	<b>Toxicité élevée</b>	<b>4</b>
<b>PDE &lt; 10</b>	<b>Toxicité très élevée</b>	<b>5</b>

Si la donnée DL50 est utilisée, les produits peuvent être cotés avec les indices de criticité suivants :

Tableau XIV : Cotation de la toxicité en fonction de la valeur de DL50

Valeur de DL50 (mg/kg)	Toxicité du produit	IDC
<b>DL50 ≥ 5000</b>	<b>Toxicité très faible</b>	<b>1</b>
<b>2000 ≤ DL50 &lt; 5000</b>	<b>Toxicité faible</b>	<b>2</b>
<b>1000 ≤ DL50 &lt; 2000</b>	<b>Toxicité modérée</b>	<b>3</b>
<b>100 ≤ DL50 &lt; 1000</b>	<b>Toxicité élevée</b>	<b>4</b>
<b>DL50 &lt; 100</b>	<b>Toxicité très élevée</b>	<b>5</b>

#### 2.4.3 Approche matricielle pour la détermination du pire cas

Une fois les IDC définis pour les critères de choix du « pire cas de nettoyage », la détermination du produit pire cas de nettoyage peut être réalisée selon une approche matricielle pour un équipement donné et pour la même procédure de nettoyage réalisée.

Il existe deux types principaux d'approche matricielle : [26]

- **Approche matricielle basée sur la nettoyabilité/solubilité uniquement** : ce type de matrice permet de déterminer le produit le plus difficile à nettoyer, sur lequel est ensuite appliqué le critère d'acceptation le plus critique, c'est-à-dire en prenant en compte les données toxicologiques les plus critiques (tous produits confondus) afin d'être dans les conditions « Worst case ».
- **Approche matricielle basée sur la nettoyabilité/solubilité et la toxicité** : ce type de matrice permet de déterminer un produit Worst-case dont le critère nettoyabilité / solubilité / toxicité est le plus critique → le produit Worst case qui en ressort n'est pas forcément le plus difficile à nettoyer ou le plus toxique, il faut donc manier cette matrice avec précaution afin de justifier les risques pour le patient et les produits sont maîtrisés.

#### 2.4.3.1 Approche matricielle basée sur la nettoyabilité/solubilité

Si la stratégie de validation de nettoyage de l'entreprise s'oriente vers une approche de matricielle basée sur la nettoyabilité / solubilité, la matrice pire cas s'effectue en cotant pour chaque produit les IDC présentés précédemment et en calculant un score pire cas par une simple multiplication des IDC : le produit ayant le score le plus élevé sera alors le produit pire cas à valider pour la validation de nettoyage.

Un exemple de matrice pire cas de nettoyage selon cette approche est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau XV : Exemple de matrice pire cas basée sur la nettoyabilité/solubilité

Produits	Traceur	Solubilité du traceur	IDC solubilité	Nettoyabilité du produit	IDC nettoyabilité	Score pire cas
Produit A	a	Très soluble	1	Facile	1	1
Produit B	b	Pratiquement insoluble	7	Très difficile	7	49
Produit C	c	Assez soluble	4	Facile	1	4
Produit D	d	Peu soluble	5	Très difficile	7	35
Produit E	e	Très peu soluble	6	Difficile	4	24

Le produit B ayant le score pire cas le plus élevé, il sera retenu pour la validation de nettoyage de l'équipement considéré. Le critère d'acceptation le plus restrictif, i.e. basés sur les données toxicologiques les plus critiques parmi tous les produits confondus, sera attribué pour la recherche des résidus du traceur Bb.

Il n'est pas justifiable d'attribuer un critère d'acceptation basée sur les données toxicologiques du produit B si ce produit n'est pas le plus toxique des produits fabriqués sur l'équipement.

Les avantages et inconvénients de l'approche matricielle basée sur la nettoyabilité/solubilité sont présentés dans le tableau ci-dessous : [26]

**Tableau XVI : Avantages / Inconvénients de l'approche matricielle basée sur la nettoyabilité/solubilité**

Avantages	Inconvénients
Situation la plus Worst-case : le produit le plus difficile à nettoyer avec le critère d'acceptation basé sur le produit le plus toxique	Le critère d'acceptation peut être extrêmement faible et en dessous des limites analytiques
Un seul produit WC à valider : effort de validation allégé	

#### 2.4.3.2 Approche matricielle basée sur la nettoyabilité / solubilité et la toxicité

Si la stratégie de validation de nettoyage de l'entreprise s'oriente vers une approche de matricielle basée sur la nettoyabilité /solubilité et la toxicité, la matrice pire cas s'effectue en cotant pour chaque produit les IDC présentés précédemment et en calculant un score pire cas par une simple multiplication des IDC : le produit ayant le score le plus élevé sera alors le produit pire cas à valider pour la validation de nettoyage. Un exemple de matrice pire cas de nettoyage selon cette approche est présenté dans le tableau ci -dessous :

**Tableau XVII : Exemple de matrice pire cas basée sur la nettoyabilité/solubilité et la toxicité**

Produits	Traceur	Solubilité du traceur	IDC solubilité	Nettoyabilité du produit	IDC nettoyabilité	PDE du produit (µg/j)	IDC Toxicité	Score pire cas
Produit A	a	Très soluble	1	Facile	1	50	4	4
Produit B	b	Pratiquement insoluble	7	Très difficile	7	3000	2	98
Produit C	c	Assez soluble	4	Facile	1	15	4	16
Produit D	d	Peu soluble	5	Très difficile	7	250	2	70
Produit E	e	Très peu soluble	6	Difficile	4	5	5	120

Selon cette approche, le produit E est retenu pour la validation de nettoyage car il a le score le plus élevé en raison de sa toxicité la plus importante. Cependant, on observe qu'il n'est pas le produit le plus difficile à nettoyer de l'équipement.

Afin de pallier cet inconvénient, il sera donc recommandé de définir deux produits « Worst cas » pour la validation de nettoyage : le produit qui est le plus toxique (produit E) et le produit qui est le plus difficile à nettoyer (produit B).

Les avantages et inconvénients de l'approche matricielle basée sur la nettoyabilité/solubilité et la toxicité sont présentés dans le tableau ci-dessous : [26]

**Tableau XVIII : Avantages / Inconvénients de l'approche matricielle basée sur la nettoyabilité/solubilité**

Avantages	Inconvénients
Un seul produit WC à valider si le produit est le plus difficile à nettoyer (en lui appliquant le critère d'acceptation basées sur les données toxicologiques les plus critiques) : programme de validation allégé	Plusieurs produits à valider si le produit « Worst case » n'est pas le plus difficile à nettoyer et/ou le plus critique : effort de validation allongé
	Le critère d'acceptation peut être extrêmement faible et en dessous des limites analytiques

## 2.5 Avantages et inconvénients des méthodes de groupage

Le tableau ci-dessous résume les principaux avantages et inconvénients des méthodes de groupage pour la validation du nettoyage des équipements : [36]

**Tableau XIX : Avantages/Inconvénients des méthodes de groupage**

Avantages	Inconvénients
Forte connaissance scientifique des différents produits et procédés du site car la méthodologie de groupage oblige à faire un état des lieux précis des équipements et des produits	Risque de surnettoyage dans certains cas
Harmonisation / uniformisation des procédés de nettoyage	Groupage peut être difficile à effectuer si absence de beaucoup de données
Réduction du nombre d'essais à réaliser lors des validations : effort de validation allégé	Raisonnement doit être scientifiquement solide et chaque décision doit pouvoir être justifiée
Possibilité de ne pas revalider la totalité d'un procédé de nettoyage lors de l'introduction d'un nouveau produit si celui-ci n'est pas identifié comme un pire cas	Revalidation du procédé de nettoyage dans le cas de l'introduction d'un nouveau produit devenant « pire des cas »
Gain de temps et d'argent	

### 3. Sélection des contaminants à rechercher et établissement des critères d'acceptation

Une fois le groupage des équipements défini et le(s) produit(s) « pire des cas » de nettoyage identifiés par l'analyse matricielle, il faut alors sélectionner les contaminants à rechercher pour la validation de nettoyage et définir des critères d'acceptation.

#### 3.1 Les différents contaminants à rechercher lors d'une validation de nettoyage

Le périmètre de la validation de nettoyage doit prendre en compte les surfaces des équipements en contact direct ou indirect avec le produit présentant un risque de contamination identifié pour le produit suivant. Il faut donc tenir compte des risques suivants dans le champ de la validation de nettoyage : [34]

- **Le risque de contamination chimique par un résidu de produit** : transfert d'un ingrédient utilisé dans la production d'un produit A vers un produit B ;
- **Le risque de contamination chimique par les agents de nettoyage et/ou désinfection** : risque de retrouver des composants utilisés lors du nettoyage ;
- **Le risque de contamination microbiologique** : risque de prolifération de microorganismes pendant le « temps sale » et de présence/génération d'endotoxines
- **Le risque de contamination par l'environnement** : risque de prolifération de microorganismes et de particules lors du « temps propre ».

#### 3.2 Établissement des critères d'acceptation des résidus chimiques

##### 3.2.1 Critère de propreté visuelle

Lors la vérification de l'efficacité du nettoyage, le premier contrôle à réaliser doit être de vérifier que l'équipement est visuellement propre et sec : aucune trace de produit résiduel collé ou séché ne doit être visuellement observée. De plus dans le cas de produits fortement odorants (présence d'arômes ou d'huiles essentielles), l'équipement ne doit pas dégager d'odeur particulière.

Le critère de propreté visuelle est une exigence réglementaire selon le point 10.2 de l'Annexe 15 des BPF : « un examen visuel de la propreté constitue une partie importante des critères d'acceptation de la validation du nettoyage ». [21]

Dans le cas d'équipements dédiés, où le risque de contamination croisée par un autre produit est nul, l'utilisation seule de ce critère peut être suffisant à condition de valider le seuil de détection visuelle : on retrouve souvent dans la pratique des valeurs de 1 à 4 µg/cm<sup>2</sup> sur l'inox. [37]

En revanche dans le cas d'équipements non-dédiés, le risque de contamination croisée par un autre produit est réel, l'utilisation du critère visuellement propre « à lui seul n'est généralement pas acceptable ». [21]

### 3.2.2 Détermination des critères d'acceptation du traceur du produit à rechercher

#### 3.2.2.1 Principe de l'approche de calcul de MACO

Le principe général de l'approche des calculs doit se baser sur l'absence d'effet pharmacologique ou toxicologique sur le patient comme le présente la figure suivante : [33]

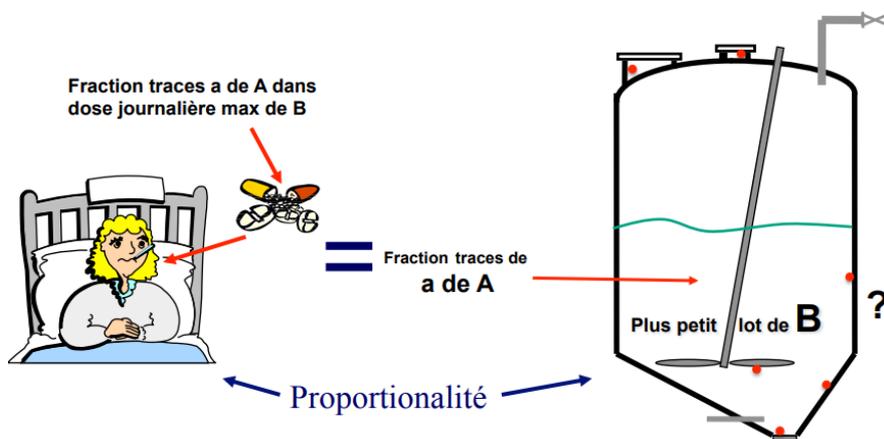


Figure 15 : Approche des calculs des critères d'acceptation basée sur le risque patient

La fraction de contamination croisée admissible d'un produit A dans la dose journalière maximale prescrite d'un produit B est du même ordre que la fraction de résidus de A que l'on trouvera dans les équipements communs à A et B, dans le plus petit lot de B, en appliquant un facteur de sécurité. [33]

Le calcul du critère d'acceptation de contamination croisée va donc obéir à l'équation suivante basée sur le risque patient/produit :

Risque patient	Risque produit
$\frac{\text{HBEL A } (\mu\text{g/j ou mg/j})}{\text{QP max B (mL/j)} (\times F)}$	$= \frac{\text{MACO}_a (\mu\text{g ou mg})}{\text{TL min B (mL)}}$

Avec les paramètres suivants :

- **HBEL = Health Based Exposure Limit** : limite d'exposition du produit A ou de la substance active a du produit A basée sur la santé du patient, elle est exprimée en général en  $\mu\text{g/j}$  ou  $\text{mg/j}$  ;
- **QP max B** : quantité maximale de produit fini B pouvant être administrée par le patient sur une journée, elle est exprimée en masse ou volume de produit fini (principe(s) actif(s) + excipient(s)) ;
- **F** : facteur de sécurité à appliquer ou non à la donnée HBEL ;
- **MACO<sub>a</sub> ou CCTM<sub>a</sub> = Maximum Allowable Carry Over ou Concentration Croisée Tolérée Maximale** : quantité résiduelle maximale acceptable du produit A dans le produit suivant B ;
- **TL min B = taille de lot minimale du produit suivant B** : si plusieurs tailles de lots existent pour le produit B, c'est la plus petite taille qui doit être prise en compte dans les calculs.

Les critères d'acceptation doivent donc être en adéquation avec le risque encouru, doivent être déterminés scientifiquement et documentés et ils doivent être logiques, pratiques, réalisables et vérifiables. Il faudra également décider si le critère d'acceptation s'applique à un seul équipement ou s'il s'applique à un ensemble d'équipements communs à la fabrication de différents produits.

### 3.2.2.2 Approche historique de calcul de MACO avant Décembre 2015

Jusqu'à Décembre 2015, les BPF précisait que les « teneurs limites en résidus [...] doivent être logiquement fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés » et que ces « limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées ». [29]

Chaque industriel pouvait donc fixer librement ses critères d'acceptation avec cependant l'exigence qu'ils soient scientifiquement démontrés et documentés. **Le principe « historique » était alors de calculer le MACO selon 3 approches et de retenir la valeur la plus restrictive obtenue.**

#### 3.2.2.2.1 Le MACO « 1/1000ème Dose Thérapeutique »

Le principe de ce calcul de MACO est basé sur l'approche thérapeutique : le produit suivant (produit B) le nettoyage ne doit pas être contaminé au-delà de 1/1000<sup>ème</sup> de sa dose thérapeutique par le produit précédent (produit A). La donnée de départ d'HBEL utilisée est alors la dose thérapeutique minimale journalière du produit A appelée DT<sub>min</sub> à laquelle on applique un facteur de sécurité de 1000. Le calcul de MACO est donc :

$$\text{MACO } 1/1000 \text{ DT}_a (\mu\text{g}) = \frac{\text{DT}_{\text{min}_A} (\mu\text{g}/\text{j}) \times \text{TL}_{\text{min}_B} (\text{mL})}{1000 \times \text{QP}_{\text{max}_B} (\text{mL}/\text{j})}$$

#### 3.2.2.2.2 Le MACO « DL50 »

Le principe de ce calcul de MACO est basé sur l'approche toxicologique : le produit suivant (produit B) ne doit pas être contaminé au-delà du niveau maximal acceptable administré par jour (Acceptable Daily Intake = ADI) du produit précédent (produit A).

La donnée de départ d'HBEL utilisée est alors la NOEL du produit A, c'est-à-dire la DL50 du produit A rapportée à un individu avec un poids moyen de 70 kg et avec un facteur de sécurité constant de 5.10<sup>-4</sup> :

$$\text{NOEL (mg)} = \text{DL50}_A (\text{mg}/\text{kg}) \times 70\text{kg} \times 5.10^{-4}$$

Un facteur de sécurité SF de 1000 pour la voie orale ou 10000 pour la voie injectable est appliqué pour obtenir l'ADI (en µg/j ou mg/j) et le calcul de MACO est donc de :

$$\text{MACO DL50}_a (\mu\text{g}) = \frac{\text{NOEL} (\mu\text{g}) \times \text{TL}_{\text{min}_B} (\text{mL})}{\text{SF} \times \text{QP}_{\text{max}_B} (\text{mL})}$$

### 3.2.2.2.3 Le MACO « 10 ppm »

Le principe de ce calcul de MACO est basé sur une approche empirique utilisée depuis 1993 et repris par la FDA dans sa guideline sur la validation de nettoyage : il ne faut pas retrouver plus de dix parties du produit précédent (produit A) dans un million de parties du produit suivant (produit) soit 10 ppm.

Si on effectue le calcul en unité de poids, il ne faut donc pas retrouver plus de 10 mg du produit A dans 1 kg du produit B. Le calcul de MACO est donc de :

$$\text{MACO } 10 \text{ ppm}_a \text{ (mg)} = 10 \times \text{TLmin}_B \text{ (kg)}$$

### 3.2.2.2.4 Approche de calcul de MACO depuis Décembre 2015

Depuis Décembre 2015, les BPF imposent désormais que « les limites de contamination résiduelle doivent reposer sur une évolution toxicologique » en se basant sur les recommandations de la guideline de l'EMA sur la définition des limites d'exposition à utiliser pour l'exposition des risques sanitaires dans la fabrication de différents médicaments dans des installations communes. [21] [25]

Il est donc à présent obligatoire pour tous les industriels de calculer les limites d'acceptation de contamination résiduelle en prenant en comptant comme donnée HBEL de départ la donnée PDE selon la formule suivante :

$$\text{MACO PDE}_a \text{ (}\mu\text{g)} = \frac{\text{PDE}_A \text{ (}\mu\text{g/j)} \times \text{TLmin}_B \text{ (mL)}}{\text{QPmax}_B \text{ (mL)}}$$

Si la donnée PDE du produit A n'est pas disponible, l'EMA suggère d'effectuer une estimation du PDE en utilisant comme point de départ d'HBEL, la donnée OEL « Occupational Exposure Limit » du produit A, c'est-à-dire la valeur limite d'exposition professionnelle du produit A exprimée en  $\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{j}$  et de la multiplier par 10 qui correspond au volume moyen d'air inhalé dans une journée de 8H. [35]

$$\text{MACO PDE}_a \text{ (}\mu\text{g)} = \frac{\text{OEL}_A \text{ (}\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{j)} \times 10 \text{ (m}^3/\text{j)} \times \text{TLmin}_B \text{ (mL)}}{\text{QPmax}_B \text{ (mL)}}$$

Cependant, dans son Q&A du 19/04/18 sur l'implémentation de la guideline « Health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities », l'EMA recommande de ne pas abandonner les critères « historiques » de calcul de MACO basés sur le « 1/1000<sup>ème</sup> de la dose thérapeutique » ou le « 10 ppm » : les 3 critères doivent être évalués et le plus restrictif doit être choisi. [35]

Si le critère retenu n'est pas celui basé sur le PDE du produit, il peut être alors considéré comme un niveau d'alerte et si les résultats obtenus lors de la validation de nettoyage sont au-dessus de ce niveau d'alerte, alors une investigation devra être menée avec une évaluation sur le risque pour le patient.

En revanche, l'EMA précise que « l'utilisation de la DL50 n'est pas un point de départ adéquat et scientifiquement fondé pour déterminer une HBEL » et donc le MACO : la formule de calcul du MACO DL50 ne doit donc plus être utilisée pour déterminer les limites d'acceptation de contamination résiduelle du traceur. [35]

### 3.2.2.3 Détermination du critère d'acceptation : la LAS

Les BPF exigent également depuis Décembre 2015 que « les critères d'acceptation doivent considérer l'effet cumulatif potentiel des différents éléments des équipements du train d'équipement du procédé ». [21]

Le critère d'acceptation doit donc prendre en compte la surface du train d'équipement des produits A et B ( $STE_{A/B}$ ), c'est-à-dire la surface maximale commune entre les produits A et B. Le train d'équipement doit être défini globalement en prenant en compte toutes les étapes de production sur lesquelles les produits A et B peuvent se croiser (fabrication, stockage et conditionnement primaire). Si plusieurs trains d'équipement peuvent être utilisés, la surface la plus élevée doit être conservée comme pire des cas.

Ainsi, lorsque le MACO le plus restrictif sera retenu, le critère d'acceptation de la contamination résiduelle en traceur a, que l'on appelle « limite acceptable de surface » (LAS) sera donc :

$$LAS_a (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = \frac{MACO_a (\mu\text{g})}{STE_{A/B}(\text{cm}^2)}$$

### 3.2.3 Détermination des critères d'acceptation des agents de nettoyage

Outre la contamination résiduelle chimique par le produit, il est important de maîtriser également le risque de contamination croisée avec les agents de nettoyage. En effet, les BPF prescrivent également d'établir des limites « pour l'élimination des agents de nettoyages utilisés » sans pour autant renvoyer à la guideline de l'EMA.

Le principe de calcul des critères d'acceptation des agents de nettoyage est basé sur la même approche que celle présentée précédemment pour le produit en calculant la MACO la plus restrictive et la LAS.

La notion de dose thérapeutique minimale ne pouvant pas être applicable ici dans le cas des agents de nettoyage, les données de départ de l'HBEL pourront se baser sur la PDE (ou l'OEL) si disponible ou à défaut la DL50 de l'agent de nettoyage (ou de son composé majoritaire) et le « 10 ppm ». Il convient donc de demander aux fournisseurs la composition complète et précise de leurs agents de nettoyage afin de déterminer leur toxicité. [34]

### 3.3 Établissement des critères d'acceptation des résidus microbiologiques

En plus de maîtriser le risque de contamination croisée chimique, il convient également de valider que son procédé de nettoyage et son stockage ne sont pas sources de développement microbien que l'équipement soit mono/multi-produits dédiés ou non. En effet, les BPF précisent que « le risque présenté par une contamination microbienne et par une contamination par les endotoxines doit être considéré » lors de la validation de nettoyage. [21]

Les critères d'acceptation pour les résidus microbiologiques tiennent compte du type d'activité et de produits réalisés : ils seront plus restrictifs pour les procédés stériles que pour les procédés avec un produit fini non stérile. [34]

#### 3.3.1 Pour les procédés biotechnologiques

Pendant la phase « Upstream » (étapes avant les étapes de purifications), l'eau de rinçage finale est au minimum de l'eau purifiée, les critères à appliquer sont :

- **Charge microbienne** :  $\leq 100$  CFU/ml
- **Endotoxines** :  $< 0.25$  EU/ml (équipements multi-produits)

En "Downstream", du début de la purification à la filtration stérilisante finale, l'eau de rinçage final à utiliser est au minimum de l'eau pour préparation injectable. Les critères à appliquer sont :

- **Charge microbienne** :  $\leq 10$  CFU/ml
- **Endotoxines** :  $< 0.25$  EU/ml

#### 3.3.2 Pour les procédés stériles

Les critères à appliquer sont :

- **Charge microbienne** :  $\leq 10$  CFU/ml
- **Endotoxines** :  $< 0.25$  EU/ml

#### 3.3.3 Pour les procédés avec un produit fini non stérile

Les critères applicables sont les suivants :

- **Charge microbienne** :  $\leq 100$  CFU/ ml ou  $\leq 100$  CFU/ 25cm<sup>2</sup> par défaut (local non classé) ou liée à la classe de stockage du matériel propre (cf. recommandations BPF sur les limites recommandées de contamination microbienne dans les ZAC en partie I)
- **Recherches de germes spécifiés** selon le 2.6.13 de la Pharmacopée Européenne en fonction de la monographie de contrôle de libération des produits finis.

#### 4. Sélection des méthodes de prélèvements et d'analyses

Lorsque les critères d'acceptation sont déterminés scientifiquement pour la recherche des contaminants chimiques et microbiologiques, il est alors nécessaire de sélectionner les méthodes de prélèvements et d'analyses.

##### 4.1 Les méthodes de prélèvements

Il existe principalement 2 grands types de méthodes de prélèvements : [34]

- Méthode directe
- Méthode indirecte

##### 4.1.1 Méthode directe de prélèvement de la surface

Dans le cas d'équipements et de surface accessibles ou démontables, le prélèvement est préférentiellement réalisé directement sur la surface de l'équipement. Il existe différentes méthodes de prélèvement : par écouvillonnage (« swabbing » en anglais), par contact ou par essuyage. Le prélèvement direct peut être réalisé à sec ou par imprégnation avec un solvant selon la solubilité du contaminant recherché. [33]

Le support de prélèvement (écouvillon, empreinte gélosée ou tissu d'essuyage) ne doit pas apporter de contamination supplémentaire et doit donc être le plus inerte possible : il faut donc évaluer la matière et les dimensions du support de prélèvement.

Le solvant de prélèvement doit tenir compte de la nature de la surface à prélever, de la solubilité du contaminant à rechercher, du support de prélèvement utilisé afin de permettre une récupération optimale du contaminant. Il doit être facile à manipuler et non dangereux pour la sécurité du préleveur. Généralement, une surface de 100 cm<sup>2</sup> est prélevée.

##### 4.1.2 Méthode indirecte de prélèvement de la surface

Dans le cas d'équipements présentant des difficultés de démontage ou d'accessibilité, il convient alors d'utiliser une méthode de prélèvement indirecte par rinçage de la surface avec un solvant de prélèvement. Le prélèvement indirect de solvant peut être réalisé lors du dernier rinçage effectué lors de la recette de nettoyage ou en effectuant un rinçage supplémentaire après le nettoyage complet de l'équipement.

Le choix du solvant de prélèvement doit tenir compte des mêmes critères cités précédemment pour le prélèvement direct. Le point de prélèvement du solvant est le plus souvent choisi en fin de circuit de nettoyage où il sera le plus représentatif.

#### 4.1.3 Comparaison des différentes méthodes de prélèvements

Le tableau ci-dessous présente les principaux avantages et inconvénients des différentes méthodes de prélèvements : [38]

Tableau XX : Avantages/Inconvénients des méthodes de prélèvements

Avantages	Inconvénients
<b>Méthode directe</b>	
Conformité aux exigences des BPF/GMP et de la FDA	Difficulté de réalisation sur le terrain (accessibilité et reproductibilité)
Meilleure connaissance de la répartition de la contamination dans l'équipement et possibilité d'évaluer la contamination des endroits difficiles à nettoyer	Le plan d'échantillonnage doit être représentatif afin de couvrir toutes les zones de l'équipement et la surface totale de l'équipement doit être connue
Concentration importante de l'échantillon permettant une détection analytique plus facile que dans le cas des eaux de rinçage et modélisation plus aisée du taux de récupération	Validation de la méthode analytique lourde
Adaptée à de nombreux équipements	Nécessité de valider le taux de récupération et le rendement d'extraction des échantillons
<b>Méthode indirecte</b>	
Permet l'échantillonnage de surfaces non accessibles	Non utilisable sur tous les équipements et la contamination résiduelle ne peut pas être cartographiée
Contamination plus représentative de l'ensemble des surfaces à évaluer	Problèmes de sécurité et coût de mise en œuvre pour les autres solvants que l'eau et le volume total de fluide de rinçage doit être connue
Bon complément du prélèvement direct	Modélisation du taux de récupération difficile
<b>Par rinçage final</b>	
Rinçage reproductible dans le cas des nettoyages automatisés	Critère d'acceptation insuffisant seul pour la FDA: le dernier rinçage donne le résultat de la contamination éliminée et non de la contamination résiduelle
	Dilution importante du contaminant
<b>Par rinçage supplémentaire</b>	
Volume réduit permettant une grande sensibilité de la méthode	Un rinçage de plus peut être nécessaire en cas d'utilisation de solvant n'entrant pas dans le procédé de production
Choix du solvant permettant une meilleure solubilisation du traceur par rapport au rinçage final	

## 4.2 Les méthodes analytiques

### 4.2.1 Analyses physico-chimiques

La méthode analytique peut être soit spécifique afin de rechercher que le traceur seul ou non spécifique et rendre alors compte de la contamination totale. Elle peut être soit qualitative ou quantitative, cette dernière étant privilégiée dans le cas où elle est possible. La figure ci-dessous présente les caractéristiques des principales méthodes d'analyses physico-chimiques existantes : [9] [15]

METHODE	CARACTERISTIQUES					
	Sensibilité	Spécificité	Identification	Rapidité	Simplicité	Coût
Caractères organoleptiques	+	+	Non	+++	+++	+
Mesure du pH	++	+	Non	+++	+++	++
Résistivité / Conductivité	++	+	Non	+++	+++	++
Dosage acide / base	++	+	Oui	++	++	++
Perte à la dessiccation	++	+	Oui	++	++	+
Spectrophotométrie	+++	++	Oui	++	+++	++
CCM	++	+++	Oui	++	++	++
CLHP	+++	+++	Oui	++	+	+++
CPG	+++	+++	Oui	++	+	+++
Méthodes biochimiques	+++	+++	Oui	++	++	++
COT	+++	Non	Oui	++	++	+++

Figure 16 : Caractéristiques des principales méthodes d'analyses physico-chimiques

Les exigences relatives à la sensibilité et au seuil de détection dépendent des critères d'acceptation fixés : c'est à la méthode analytique de s'adapter au critère d'acceptation et non l'inverse. Ce choix dépend également de la facilité de mise en œuvre, du matériel disponible, du coût et de l'expérience acquise.

Ainsi, en fonction de tous ces critères de choix, les industriels pharmaceutiques s'orientent majoritairement vers l'utilisation de 4 méthodes d'analyses physico-chimiques pour la recherche de contaminant :

- La Chromatographie sur Couche Mince (CCM)
- La Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)
- La Chromatographie Phase Gazeuse (CPG)
- Le Carbone Organique Total (COT)

### 4.2.2 Comparaison des méthodes d'analyses physico-chimiques

Le tableau ci-après présente les principaux avantages / inconvénients ainsi que les applications des 4 principales méthodes d'analyses physico-chimiques utilisées : [15]

Sensibilité

Tableau XXI : Avantages/Inconvénients et application des méthodes d'analyses physico-chimiques

Simplicité

Avantages	Inconvénients	Applications
<b>CCM (Chromatographie sur Couche Mince)</b>		
Spécifique et peu coûteux, facile et rapide	Manque de sensibilité et de précision	Résidus chimiques de traceur
<b>CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance)</b>		
Spécifique et suffisamment sensible, quantification précise	Appareillage et personnel qualifiés, coûteux et long à mettre en œuvre	Résidus chimiques de traceur, agents de nettoyages
<b>CPG (Chromatographie Phase Gazeuse)</b>		
Idem CLHP		Composés volatils
<b>COT (Carbone Organique Total)</b>		
Applicable aux produits organiques et hydrosolubles, haute sensibilité	Non spécifique, appareil coûteux, applicable uniquement en milieu aqueux	Résidus chimiques de traceur, agents de nettoyage, protéines

#### 4.2.3 Analyses microbiologiques

Il convient également de choisir une méthode d'analyse pour la recherche des contaminants microbiologiques. Le tableau ci-après présente les caractéristiques des principales méthodes d'analyses microbiologiques décrite par la pharmacopée Européenne et utilisées dans le cadre de la validation de nettoyage : [15]

Tableau XXII : Avantages/Inconvénients des méthodes de prélèvements

Méthode d'analyse	Caractéristiques						Application
	Fiabilité	Identification	Rapidité résultat	Simplicité mise en œuvre	Automatisation	Coût	
<b>Incubation d'une gélose</b>	+++	Oui	2 à 5j	+++	Non	+	Liquides et solides
<b>Ensemencement direct</b>	+++	Oui	14j	+++	Non	+	Liquides et solides
<b>Filtration sur membrane</b>	+++	Oui	7j	+++	Non	+	Liquides
<b>Test LAL</b>	+++	Non	<1j	++	Oui	++	Stériles

Légende :

- + faible / ++ moyen / +++ élevé
- LAL = Lysat d'Amoebocyte de Limule : test de la Pharmacopée permettant la recherche des endotoxines bactériennes (requis pour les produits stériles).

## 5. Validation des méthodes de prélèvements et d'analyses

### 5.1 Validation de la méthode de prélèvement

Selon le point 10.12 de l'Annexe 15 des BPF, « la récupération doit s'avérer possible pour chacune des matières prélevées en contact avec l'équipement et pour chacune des méthodes d'échantillonnage utilisée ». De plus, « les matériaux et les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas influencer sur le résultat ». [21]

La validation de la méthode de prélèvement est donc une étape obligatoire.

#### 5.1.1 Principe

La validation de la méthode de prélèvement a pour objectif de s'assurer que la méthode de prélèvement permet de récupérer de façon adéquate le résidu contaminant présent sur les surfaces, c'est-à-dire que la méthode possède un taux de récupération (ou recouvrement) acceptable.

#### 5.1.2 Taux de récupération

Le taux de récupération est défini comme le **rendement obtenu après contamination d'une surface déterminée par une quantité connue de traceur**. [38]

Les études des taux de recouvrement consistent à déposer une quantité connue de traceur sur un support de prélèvement. La surface est échantillonnée par la méthode que l'on cherche à valider et l'échantillon est analysé par la méthode analytique validée. Le taux de récupération est le rapport :

$$R (\%) = \frac{\text{Quantité de résidus retrouvée après échantillonnage } (\mu\text{g})}{\text{Quantité de résidus déposée } (\mu\text{g})} \times 100$$

Il est utilisé pour **ajuster les résultats analytiques** obtenus afin de compenser le recueil incomplet des résidus, et ainsi refléter la contamination potentielle des surfaces et équipements

En outre, ce calcul est un moyen de **choisir le type de support et le solvant de prélèvement** à utiliser : le matériel permettant d'obtenir le meilleur taux de récupération sera choisi.

#### 5.1.3 Conditions des essais

Les essais sont réalisés **dans des conditions aussi proches que possible des conditions normales de prélèvement** : mêmes support et technique de prélèvement, volumes de solvant de prélèvement et d'extraction, traitement de l'échantillon. Tous les types de matériaux et tous les produits prélevés lors de la validation de nettoyage seront représentés.

Les quantités de résidu à déposer entourent en général le critère d'acceptation. On peut choisir de déposer une quantité correspondant à la limite de quantification de la méthode analytique si celle-ci est proche du critère d'acceptation.

#### 5.1.4 Critères d'acceptation

La méthode de prélèvement sera considérée comme validée si : [38]

- Le taux de récupération est calculé pour **2 ou 3 concentrations sur 3 essais pour chaque concentration** afin de vérifier la reproductibilité de la méthode
- Le taux de récupération R est au moins égal à 50% :
  - Si  $R \geq 70\%$  : pas de facteur de correction du résultat à appliquer ;
  - Si  $50\% \leq R < 70\%$  : facteur de correction du résultat à appliquer ;
- Concernant le coefficient de variation CV :
  - Si  $CV > 10\%$  : le taux de récupération le plus faible est retenu ;
  - Si  $CV < 10\%$  : le taux de récupération est choisi entre la moyenne et le pire des cas.

#### 5.1.5 Optimisation du taux de récupération

Si le taux de récupération est trop faible (en dessous de 50%) ou présente une variabilité trop importante, il est recommandé d'optimiser la méthode de prélèvement en travaillant sur tous les paramètres influençant le taux de récupération : [38]

- **Augmenter le nombre et/ou la force et/ou la vitesse des passages du support de prélèvement** : afin de décrocher davantage les éventuels résidus collés à la surface ;
- **Modifier la surface à prélever** :
  - Si une saturation en produit du support de prélèvement est observée, la surface à prélever doit être diminuée ;
  - Si pas de saturation observée : la surface à prélever doit être augmentée
- **Diminuer la saturation en solvant du support de prélèvement** : un support saturé en solvant de prélèvement ne permet pas de récupérer tous les résidus
- Modifier la technique de traitement du support :
  - Augmenter la durée d'agitation ou la température
  - Diminuer le volume d'extraction
- **Modifier la technique de prélèvement** : choisir une technique combinant un premier passage avec un support de prélèvement imprégné de solvant puis un deuxième passage avec un support sec

## 5.2 Validation de la méthode analytique

En parallèle de la validation de la méthode de prélèvement, la validation de la méthode analytique sélectionnée doit être réalisée.

Comme nous l'avons déjà précisé précédemment, le critère d'acceptation du contaminant est calculé indépendamment de la limite de quantification de la méthode analytique : **c'est donc la méthode analytique qui doit s'adapter au seuil de contamination maximale et non le contraire.**

Les paramètres à valider pour une méthode analytique sont les suivants dans le cadre de la validation de nettoyage : [33] [38]

### 5.2.1 La spécificité

Une méthode analytique est dite spécifique lorsqu'on a la garantie que le signal mesuré provient uniquement de la substance à analyser.

Dans le cadre d'une validation de nettoyage, la spécificité de la méthode analytique vis-à-vis du traceur doit être validée par rapport :

- Aux autres matières entrant dans la composition du produit fini ;
- Aux différents produits passant sur l'équipement ;
- Aux solvants de prélèvement et d'extraction ;
- Au support de prélèvement ;
- A la surface à prélever ;
- Aux produits de nettoyage.

La première partie de la validation est donc d'analyser ces différents composés individuellement et de vérifier que l'on n'observe aucune interférence avec le signal du traceur.

### 5.2.2 Les limites de détection et de quantification

La limite de détection (LD) est la plus petite quantité d'une substance que l'on peut détecter sans pouvoir la quantifier. De même, la limite de quantification (LQ) est la plus petite quantité d'une substance que l'on peut quantifier.

Dans le cadre de la validation de nettoyage, les limites de détection et de quantification doivent être déterminées sur le traceur et la limite de quantification devra être inférieure au critère d'acceptation affecté du taux de recouvrement. Si tel n'est pas le cas, la méthode analytique devra être optimisée.

### 5.2.3 La linéarité

Il s'agit de la capacité, à l'intérieur d'un certain intervalle, d'obtenir des résultats directement proportionnels à la concentration en traceur à examiner dans l'échantillon.

L'intervalle de concentrations à valider est couvert par une série de 5 concentrations au minimum régulièrement espacées et positionnées :

- Si le critère d'acceptation est proche de la LQ : linéarité autour de la LQ
- Si le critère d'acceptation est supérieur à la LQ : linéarité entre 80% et 120% de la quantité maximale acceptable de traceur.

On effectue donc 3 gammes de 5 points au moins sur des solutions témoins indépendantes à raison d'une série par jour.

#### 5.2.4 La fidélité et la répétabilité

La fidélité de la méthode exprime le degré de dispersion entre une série provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène dans des conditions prescrites : les essais effectués sur des produits identiques dans des circonstances présumées identiques, ne conduisent généralement pas à des résultats identiques en raison de l'existence d'erreurs aléatoires, inhérentes à toute méthode d'essai. Les facteurs contribuant à la variabilité d'une méthode analytique comprennent :

- L'opérateur ;
- L'équipement utilisé ;
- L'étalonnage de l'équipement ;
- L'environnement (température, humidité, pollution de l'air...) ;
- Les réactifs.

La **fidélité** fournit donc une explication sur les erreurs liées au hasard et peut s'exprimer par la mesure de la répétabilité.

La **répétabilité** se rapporte à des essais de la même grandeur, réalisés dans des conditions aussi stables que possible, dans de courts intervalles de temps, dans un même laboratoire, par le même opérateur employant le même équipement. Elle devra a minima être validée à la quantité maximale acceptable de traceur.

### 6. Définition des conditions d'études de validation

Après avoir défini le(s) produit(s) « pire des cas » à valider sur un équipement pour une procédure de nettoyage, puis avoir établi les critères d'acceptation pour la recherche de contaminants et avoir validé les méthodes de prélèvements et d'analyse, il est nécessaire de définir les conditions de l'étude de validation de nettoyage.

En effet, au préalable du démarrage d'une étude de validation de nettoyage sur un équipement, la réponse aux conditions suivantes doit être définie, justifiée et documentée :

- Quels points de l'équipement doit-on prélever ?
- Sous quel délai maximal après la fin de production le nettoyage doit-il être effectué ?
- Quelle est la durée de validité du nettoyage ?
- Quelles sont les conditions de la campagne de fabrication du produit « pire des cas » ?
- Combien de sessions doit-on réaliser pour valider le nettoyage ?

#### 6.1 Justification du plan de prélèvements

Avant d'entamer une étude de validation de nettoyage sur un équipement, les BPF exigent que les points à échantillonner soient référencés et justifiés. [21]

La justification doit être basée sur un rationnel scientifiquement fondé : les prélèvements seront réalisés **au niveau des surfaces les plus critiques** que l'on peut définir comme une surface où la perte de maîtrise est la plus probable et présentant un risque pour la santé, c'est-à-dire un risque de contamination croisée ou un risque pour l'opérateur.

Il est donc nécessaire de réunir tous les experts connaissant parfaitement l'équipement afin de référencer toutes les parties de l'équipement et de les caractériser en fonction des critères suivants permettant de définir les parties les plus représentatives à prélever lors de la validation du nettoyage :

- La nature du matériau : inox 316L, PTFE, silicone, ..., etc.
- Le fait qu'elles soient dédiées à un produit ou non ;
- Le fait qu'elle soient en contact permanent ou non avec le produit ;
- La nettoyabilité : elle est évaluée en fonction du design de la partie, en général deux niveaux sont utilisés :
  - « Difficile à nettoyer » : composant susceptible de retenir la contamination chimique en raison d'un design complexe ;
  - « Facile à nettoyer » : composant avec un design simple peu susceptible de retenir la contamination chimique ;
- Le fait qu'elles soient susceptibles d'avoir de la stagnation d'eau et d'être susceptible d'entraîner une contamination microbienne.

On pourra alors réaliser un tableau récapitulatif comme présenté ci-dessous :

**Tableau XXIII : Évaluation de la criticité de nettoyage des parties d'un équipement**

Partie de l'équipement	Matériau	Surface en contact permanent avec le produit		Surface en contact non permanent avec le produit	
		Difficile à nettoyer	Facile à nettoyer	Difficile à nettoyer	Facile à nettoyer
Partie 1	Inox 316L		X		
Partie 2	Inox 316L			X	
Partie 3	PTFE	X			
Partie 4	Inox 316L				X

On réalisera alors obligatoirement des prélèvements sur toutes les parties difficiles à nettoyer et en contact permanent avec le produit. Cependant, les quatre familles doivent être représentées, et l'ensemble de l'équipements doit être couvert afin d'éviter les zones d'ombre. [33]

## 6.2 Les durées de validité du nettoyage

Une étude de validation de nettoyage doit également tenir compte de « l'influence du temps écoulé entre la fabrication et le nettoyage, et du temps écoulé entre le nettoyage et l'utilisation » afin de « définir la durée maximale de l'état sale et de l'état propre dans le procédé de nettoyage » comme l'exigent les BPF. [21]

### 6.2.1 Le temps de stockage « sale »: Dirty Hold Time

Généralement, entre la fin de la production et le début de nettoyage, il y a un temps de latence appelé durée de stockage « sale » ou **Dirty Hold Time** (DHT).

Ce temps de stockage « sale » doit être validé car il est extrêmement critique vis-à-vis de l'efficacité du nettoyage : en effet, des changements de nature de la souillure comme un assèchement ou un développement microbien peuvent intervenir en cas de temps de latence trop long.

Le Dirty Hold Time peut être fixé en fonction d'une évaluation du risque vis-à-vis de l'efficacité du procédé de nettoyage selon les critères suivants :

- Modification des souillures en fonction des conditions ambiantes via des études bibliographiques ou des études de laboratoire.
- Activité organisationnelle notamment pour couvrir les périodes d'arrêt de production (week-end, congés, ...).

Dans tous les cas, le DHT doit être fixé et par conséquent, les tests de validation de nettoyage devront couvrir le temps maximal défini afin de démontrer l'efficacité du procédé de nettoyage.

Le DHT étant produit-dépendant, la validation de ce temps devra être effectuée sur le produit identifié comme « pire des cas » (le plus difficile à nettoyer) pour la validation de nettoyage. Le DHT validé sera le plus faible réalisé parmi tous les DHT réalisés lors de toutes les sessions de validation.

### 6.2.2 Le temps de stockage « propre »: Clean Hold Time

Cette notion est importante au niveau des sites de production, qui voient souvent leur activité interrompue pendant les périodes d'arrêt de l'usine. Il convient alors de définir si, au moment de la reprise, un nettoyage des équipements est nécessaire avant de démarrer la production ou si celle-ci peut être démarrée directement. Cela aura évidemment un impact sur le temps d'immobilisation des équipements et sur la rentabilité de l'usine. Il appartient donc à l'industriel de définir la durée de validité du nettoyage de l'équipement afin de ne pas devoir renettoyer.

La durée de validité du nettoyage sera définie par la validation du temps de stockage « propre » des équipements, appelé **Clean Hold Time** (CHT) qui correspond donc au temps écoulé entre la fin du nettoyage et la réutilisation de l'équipement.

Cette durée dépend de la qualité du nettoyage effectué, du design des équipements, des conditions de stockage et de la maîtrise des contaminations dans l'environnement : la contamination peut en effet être endogène (bactéries, levures) ou exogène (poussières et particules).

La validation du CHT s'effectue donc après une période d'inutilisation maximale et définie de l'équipement : il faut ainsi vérifier la propreté visuelle de l'équipement et s'assurer que la contamination microbienne reste inférieure au critère d'acceptation.

La validation du temps de stockage propre n'est pas produit-dépendant : les essais de validation du temps de stockage « propre » peuvent donc être indépendants des essais de la validation de nettoyage par opposition à la validation du DHT. Le CHT validé sera le plus faible réalisé parmi tous les CHT réalisés lors de toutes les sessions de validation.

### 6.3 Les conditions de campagnes

Les essais de validation de nettoyage doivent également tenir compte des conditions de la campagne de fabrication du/des produit(s) « pire des cas à valider ». En effet, le point 10.9 de l'Annexe 15 des BPF exige qu'« 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. » [21]

Les conditions « Worst case » à prendre en compte pour la validation du nettoyage lors d'une campagne de lots sont donc : [34]

- Le nombre maximal de lots autorisé par campagne
- Le temps de latence entre 2 lots et les opérations de nettoyage intermédiaire réalisées entre les lots : absence, rinçage, soufflage à l'ACP, ...
- La durée totale de la campagne

Pour chacun de ces critères, le paramètre validé sera celui le plus faible réalisé parmi tous ceux réalisés lors des sessions de validation.

Dans le cas d'une stratégie de validation de nettoyage par approche matricielle, les conditions « Worst Case » de nettoyage devront être définies en considérant la difficulté de nettoyage en fin de campagne. Si cette validation est réalisée dans les conditions Worst Case de campagne de lots, cette validation permettra de couvrir toutes les campagnes de lots des autres produits de difficulté de nettoyage inférieure.

Par ailleurs, dans le cas d'une campagne de fabrication, le risque produit lié à l'enchaînement des lots et/ou à la réalisation d'un nettoyage/rinçage intermédiaire doit également être évalué et maîtrisé.

### 6.4 Le nombre de runs de validation

Afin d'assurer la robustesse du procédé du nettoyage, c'est-à-dire assurer que son efficacité est reproductible et pérenne, il convient de définir un nombre de runs de validation à effectuer.

Jusqu'à Décembre 2015, les BPF convenant que « généralement, la mise en œuvre de la procédure de nettoyage à trois reprises consécutives et donnant un résultat favorable est nécessaire pour prouver la validité de la méthode ». [29]

Cependant, suite à la mise à jour de l'Annexe 15 en Décembre 2015, les exigences des BPF sur le nombre de sessions ont été modifiées : à présent, « la procédure de nettoyage doit être effectuée un nombre de fois suffisant en fonction d'une évaluation du risque et doit répondre aux critères d'acceptation afin de prouver que la méthode de nettoyage est validée » [21]

Le nombre de 3 essais en systématique sans justification n'est donc plus acceptable aujourd'hui et les BPF incitent donc à présent à définir le nombre d'essais à effectuer et à argumenter ce choix en fonction de la robustesse des recettes de nettoyage.

Le nombre d'essais doit être ainsi fonction de la variabilité des paramètres critiques du procédé de nettoyage (CPP), c'est-à-dire les paramètres TACT présentés en partie I, et de leur maîtrise. En effet, il n'est aujourd'hui plus acceptable de réaliser le même nombre de runs de validation pour valider un nettoyage automatique que pour valider un nettoyage manuel alors qu'il est reconnu qu'un procédé de nettoyage manuel engendre beaucoup plus de variabilité et est beaucoup moins reproductible qu'un procédé de nettoyage automatique.

Une analyse de risque doit donc être réalisée afin d'évaluer la variabilité (plage de consigne plus ou moins étendues) des différents paramètres critiques TACT et les moyens de maîtrise des risques (monitoring, habilitation des opérateurs, alarmes, automatisation, ...). [34]

Ainsi, en fonction du résultat obtenu lors de l'analyse de risques : [34]

- Pour les procédés les plus robustes : **trois runs minimums** sont conservés ;
- Pour les procédés les moins robustes : deux options peuvent être envisagées :
  - Augmenter le nombre de runs de validation (4,5, 6...)
  - **Augmenter les moyens de maîtrise** (monitoring, revue de performance, requalification des opérateurs...).

Dans le cadre de la validation de nettoyage, un nombre n de runs de validation consécutifs et conformes vis-à-vis des seuils d'acceptation sont donc nécessaires. En cas de déviation, deux cas peuvent se présenter : [34]

- **Invalidation d'un run** : justification d'une anomalie ponctuelle avec cause racine identifiée et extérieure au procédé de nettoyage → pas de modification du mode opératoire de nettoyage → refaire 1 run de remplacement.
- **Run non conforme et absence de justification** → analyse d'impact sur les lots produits avec le mode opératoire de nettoyage non validé → nouvelle validation sur n runs.

## 7. Maintien de l'état validé et revalidation

Une fois le procédé de nettoyage validé sur un équipement, il est très important d'effectuer un suivi du procédé afin d'assurer le maintien « sous contrôle » de l'état validé du procédé. Ce suivi doit être effectué sur : [34]

- **Les résultats de routine** : un contrôle doit être effectué sur les résultats hors spécifications ou hors tendance ;
- **Le terrain** : un audit régulier des moyens humains et matériels doit être réalisé ;
- **Les changements** : tout changement pouvant avoir un impact sur l'efficacité du nettoyage doit être évalué et contrôlé avec par exemple :
  - Modification de la méthode de nettoyage (agent de nettoyage, matériel de nettoyage, procédures de nettoyage, ...)
  - Introduction d'un nouveau produit ou modification d'un produit (composition, taille de lot, ..., etc.) ou de son procédé de fabrication
  - Introduction d'un nouvel équipement de production ou modification d'un équipement de production

En cas de changement ou de résultats hors tendance, il n'y a pas nécessité de revalider systématiquement : une analyse de risque doit être réalisée et une revalidation sera effectuée en cas de changement sur un paramètre critique du nettoyage ou dans le cas de résultats hors normes répétés.

Dans le cas d'une stratégie de validation de nettoyage par approche matricielle basé sur le pire des cas, « l'incidence d'un nouveau produit sur le site doit être évaluée ». [21]

L'évaluation du produit « worst-case » doit être refaite avec la même méthodologie présentée précédemment : [34]

- Si le produit « worst-case » est modifié : une **revalidation du nettoyage** doit être effectuée, toutes les actions de validation de nettoyage doivent être relancées y compris la détermination du taux de recouvrement ;
- Si le produit « worst-case » n'est pas modifié : il n'y a **pas nécessité de revalider** le nettoyage. Cependant, une **réévaluation du critère d'acceptation** doit cependant être effectuée et en cas de critère plus sévère, des actions de validation de nettoyage doivent être relancées.

Lorsque aucun changement n'est effectué au niveau de l'agent de nettoyage utilisé, des matériaux présents, des équipements et des produits fabriqués, une revalidation périodique du nettoyage est à réaliser.

Les validations périodiques sont réalisées selon une fréquence déterminée par une analyse de risque effectuée en fonction du niveau d'automatisation du procédé de nettoyage. En effet, dans le cas d'un nettoyage manuel, les BPF imposent que « l'efficacité du procédé manuel soit confirmée à une fréquence justifiée. » [21]

Cette fréquence est propre à chaque industrie, justifiée par une analyse de risques et documentée dans le Plan Directeur de Validation de Nettoyage approuvé par l'Assurance Qualité. Généralement, la fréquence périodique de revalidation du nettoyage pratiquée est :

- Pour les procédés automatiques de nettoyage : 3 ans ( $\pm$  6 mois) ;
- Pour les procédés manuels de nettoyage : 1 an ( $\pm$  6 mois).

## **D. Le système documentaire de la validation de nettoyage**

### **1. Le Plan Directeur de Validation**

Avant de mettre en œuvre les sessions de validation de nettoyage sur les équipements, il est nécessaire de décrire la stratégie de validation du site dans un document maître appelé Plan Directeur de Validation de Nettoyage (PDVN) devant présenter clairement la méthodologie de validation de nettoyage.

Le PDVN doit tenir compte des principaux points suivants : [33]

- Préciser l'objet, le périmètre et les objectifs de la validation de nettoyage ;
- Définir un glossaire des définitions et une liste des documents de référence (réglementaire et interne) ;
- Décrire les responsabilités et l'architecture documentaire de la validation ;
- Présenter la politique générale de validation de nettoyage du site :
  - Quelles surfaces (surfaces critiques ?) Quels procédés de nettoyages ? Quels contaminants ?
  - Quels ateliers, trains d'équipements, équipements ? Lignes multi produits et/ou mono produits ?
  - Quel type de validation ? Prospective ou concomitante ?
  - Décrire la méthodologie de validation de nettoyage :
    - Approche matricielle par groupage, choix des « pires des cas » ;
    - Définition des différents tests de vérification à effectuer ;
    - Description de la stratégie d'échantillonnage ;
    - Définition des critères d'acceptation pour les différents contaminants à rechercher ;
    - Choix et validation des méthodes de prélèvement et des méthodes analytiques ;
    - Analyses de risques pour le nombre de sessions
    - Maitrise des changements, suivi et revalidation.

## 2. Le protocole de validation

Pour chaque validation de nettoyage à effectuer, un protocole de validation est rédigé et approuvé en accord avec le PDVN. Le protocole de validation doit contenir les points suivants : [7] [33]

- L'objectif de la validation de nettoyage ;
- Les rôles et responsabilités des différents acteurs prenant part à la validation de nettoyage ;
- La liste des documents liés à l'étude de validation ;
- La description de l'équipement et dans le cas d'un groupe d'équipements, la justification de ce groupage ;
- La description du procédé de nettoyage à valider ;
- La stratégie de validation de nettoyage de l'équipement :
  - La liste des produits fabriqués et justification du produit « pire des cas » à valider ;
  - Le mode opératoire avec la description des tests à réaliser
  - Le plan d'échantillonnage et justification des points de prélèvements ;
  - Le choix du traceur à rechercher
  - Les critères d'acceptation pour les différents résidus recherchés ;
  - Les méthodes d'analyse à appliquer ;
  - Le choix des temps critiques (DHT et CHT) et des conditions de campagnes
  - Le nombre de sessions et planning prévisionnel de la validation

### 3. Le rapport de validation

Après l'exécution des sessions de validations et la revue des données brutes, un rapport de validation faisant réponse au protocole est rédigé. Il a pour but d'analyser les données brutes obtenues et d'apporter une conclusion quant à l'état validé ou non du nettoyage de l'équipement.

Le rapport de validation doit reprendre, dans un premier temps, tous les points du protocole présentés précédemment. Ensuite, le planning des essais réalisés et tous les résultats obtenus doivent être présentés de façon claire et synthétique afin de donner lieu à une analyse sur la conformité ou non des résultats par rapport aux critères d'acceptation définis.

Si les conditions opératoires ont été différentes de celles mentionnées dans le protocole, ces différences doivent être exposées et justifiées. Si des anomalies ou des non-conformités ont été obtenues, une analyse 5M de la cause racine ainsi qu'une analyse de leur impact sur la validation de nettoyage doivent être menées.

Enfin, une conclusion doit être apportée sur de l'étude de validation de nettoyage, elle doit être objective et claire. Elle doit conduire à des propositions et des recommandations pour améliorer, changer ou entériner les procédures de nettoyage.

La conclusion du rapport de validation de nettoyage doit contenir les éléments suivants : [33]

- Une synthèse des résultats obtenus et de leur conformité ;
- La conclusion quant à l'état validé du nettoyage et les réserves éventuelles ;
- Les équipements couverts par la validation de nettoyage dans le cas de groupage ;
- Les produits couverts par le worst-case ;
- Les conditions de validité du nettoyage :
- Les conditions de campagne : nombre de lots et/ou durée ;
- Les Dirty Hold Time et Clean Hold Time validés;
- Les conditions de surveillance du procédé de nettoyage.

En cas d'échec de la validation de nettoyage, une nouvelle validation de nettoyage sera réalisée une fois que les causes de l'échec auront été identifiées et corrigées après mise en place d'actions correctives et/ou préventives (par exemple, modification de la méthode de nettoyage).

**PARTIE III : APPLICATION PRATIQUE  
D'UNE VALIDATION DE NETTOYAGE  
SELON LES NOUVELLES EXIGENCES BPF  
SUR UN SITE PHARMACEUTIQUE MULTI-  
PRODUITS DE FORMES LIQUIDES NON  
STERILES**

---



## Chapitre 1 : Contexte, choix de la politique de validation de nettoyage et prérequis

### A. Contexte et choix de la politique de validation de nettoyage

#### 1. Le type d'activité de l'entreprise et le cadre

Cette application pratique a été réalisée dans l'entreprise Unither Liquid Manufacturing (ULM) qui est un **façonnier** dans l'industrie pharmaceutique spécialisé dans les **formes liquides orales et externes non stériles** (solutions, suspensions et gels) ainsi que dans les formes pâteuses (suppositoires et ovules). Suivant la volonté du donneur d'ordre, les produits liquides peuvent être conditionnés chez ULM soit en flacons sous **forme multidoses** soit en sticks sous **forme unidose**.

Suite à l'évolution de l'Annexe 15 des BPF et à la mise en place de nouvelles exigences sur la validation du nettoyage, un projet d'amélioration continue appelé UNICLEAN a été mis en œuvre afin **d'optimiser la stratégie de validation du nettoyage** du site ainsi que les recettes de nettoyage des équipements afin de garantir une meilleure maîtrise du risque de contamination croisée tout en assurant la productivité de l'entreprise.

#### 2. Choix de la politique de validation de nettoyage

L'entreprise ULM se compose de **47 équipements de production** sur lesquels sont fabriqués et conditionnés **80 formules différentes**. Les équipements de production sont subdivisés en 2 grandes parties :

- La **fabrication** subdivisée en 2 unités :
  - Les produits liquides : 5 triblenders, 7 cuves de fabrications (2000L / 5000L / 10000 L) et 18 cuves de stockage (1000L / 3000 L / 5000 L)
  - Les produits pâteux : 2 fondoirs, 2 cuves de fabrications et 2 cuves de stockage (1000 L / 2000 L)
- Le **conditionnement** : 11 lignes de conditionnement réparties en 3 secteurs : liquide (flacons) / liquide (sticks) / pâteux

Devant ce nombre très important d'équipements et de formules différents, la politique de validation de nettoyage d'ULM est une stratégie de **groupage par approche matricielle** afin déterminer le/les **équipement(s) / produit (s) « pire(s) des cas »** et d'effectuer la validation de nettoyage sur le « pire des cas » afin de rationaliser l'effort de validation.

#### 3. L'équipement et les produits concernés

L'application pratique de ce mémoire porte sur un **équipement de remplissage en sticks** (sachets unidoses) de **produits liquides** (solutions, suspensions et gels) que nous appellerons par la suite la remplisseuse SGC2 (Stick Grande Cadence). La remplisseuse SGC2 se compose d'une trémie d'alimentation de 60L prolongée par 11 éléments de remplissage subdivisés chacun en 3 éléments (seringues, rampes de dosage et becs).

La trémie peut s'alimenter soit depuis 2 stockeurs (S22 et S23) avec soutirage par une pompe (PT25) ou alors directement depuis un Bag in Box (BIB) avec soutirage par une pompe (BIB). La figure suivante présente le schéma de l'installation et du circuit de NEP :

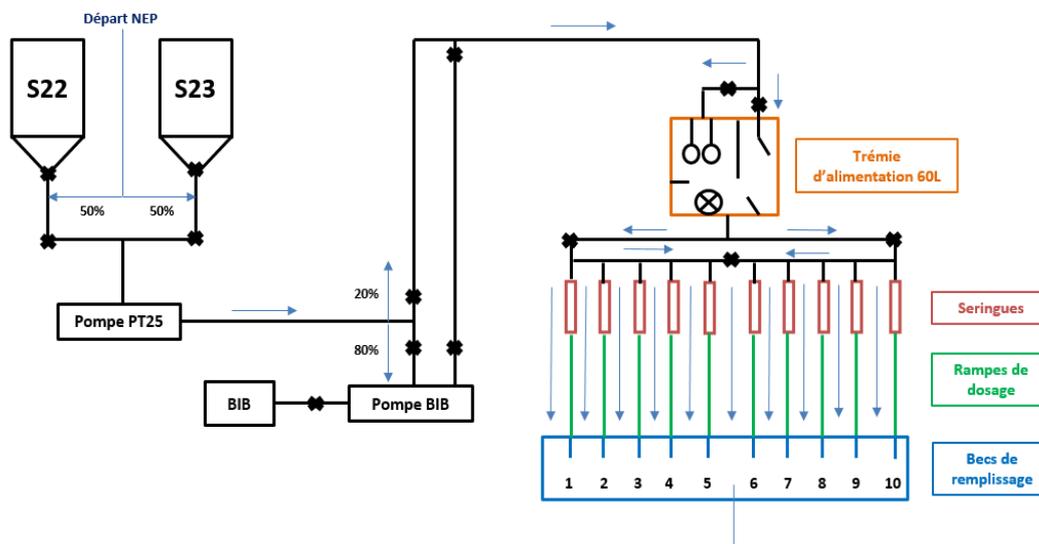


Figure 17 : Schéma de l'installation et du circuit de nettoyage de l'équipement SGC2

## B. Les prérequis de la validation de nettoyage

### 1. La qualification des produits de nettoyage

Afin d'optimiser les coûts et les temps de nettoyage, la stratégie envisagée est d'utiliser **un seul produit de nettoyage** lors du NEP de l'équipement SGC2. Ce produit de nettoyage, que nous appellerons détergent D dans la suite de l'étude, est un **produit détergent-désinfectant** se composant principalement de **soude** (détergent), de **N-(3-aminopropyl)-N-dodecylpropane-1,3-diamine** (désinfectant) et de deux tensioactifs, l'un non-ionique (2-hexyldecan-1-ol éthoxylé) et l'autre anionique (xylène sulfonate de sodium).

Le détergent D est donc basique et adapté aux types de souillures à nettoyer qui sont principalement des matières organiques hydrosolubles ou non (gélifiants, actifs insolubles dans l'eau). De part sa composition, il est adapté à une dilution dans l'Eau Chaude Process (ECP) à 55°C pour une utilisation en NEP car il est peu moussant. Il possède une très bonne compatibilité avec les matériaux de l'équipement (Inox 316 L et EPDM) et est conforme aux règles de l'UE.

Grace à la présence de soude, le dosage du produit est traçable par conductivité lors du NEP, la concentration de 1% V/V est ciblée afin d'assurer un bon nettoyage des souillures et une désinfection efficace contre les germes indésirables Pharmacopée. Le produit D obéit aux réglementations REACH et BIOCIDES où il est déposé comme TP2 et TP4 et possède une stabilité de 2 ans. Enfin, une méthode spécifique d'analyse de recherches de traces par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) est validée pour le produit D.

## 2. La procédure de nettoyage de l'équipement et la formation du personnel

Le nettoyage envisagé de l'équipement SGC2 est un nettoyage automatique par NEP unique pour tous les produits dont la recette se compose des étapes principales suivantes :

- Une étape de **pré-nettoyage** à l'ECP à 55°C pendant 5 min (300s) sans recirculation
- Une étape de **nettoyage/désinfection** avec le produit D à 1% V/V dans l'ECP 55°C pendant 15 min (1200s) avec recirculation
- Une étape de **rinçage intermédiaire** à l'Eau Froide (EF) pendant 5min (300s) avec contrôle de conductivité
- Une étape de **rinçage final** à l'Eau Purifiée (EPU) pendant 3 min avec contrôle de conductivité

Chaque étape du NEP est suivie d'un soufflage à l'Air Comprimé Process (ACP) afin d'évacuer l'eau dans les canalisations et éviter la présence d'eau résiduelle en fin de NEP.

La formation du personnel au nettoyage de la remplisseuse SGC2 a été effectuée grâce à la réalisation d'une **procédure** décrivant toutes les **opérations nécessaires à la configuration de la remplisseuse SGC2 pour effectuer un NEP**. Des formations ont également été réalisées afin de sensibiliser et d'impliquer le personnel à la validation du nettoyage de l'équipement.

## 3. La qualification de l'équipement et du système de lavage

Au préalable de son installation sur le site ULM, la remplisseuse SGC2 a fait l'objet d'un cahier des charges URS et de tests FAT / SAT afin de définir le besoin d'ULM et de s'assurer que la machine construite y répondait.

Ensuite, après installation de la machine sur le site, des tests de QI, QO et QP ont été réalisés conformément à une analyse de risques des composants et fonction critiques à qualifier afin d'autoriser la mise en production sur l'équipement. La stratégie de validation de nettoyage choisie est une validation concomitante pour permettre de démarrer la production sur l'équipement avec une procédure de nettoyage définie mais pas encore validée.

Associée à l'équipement SGC2, la station de lavage NEP a aussi fait l'objet d'une qualification afin d'assurer la **reproductibilité des paramètres critiques du nettoyage (TACT)**. La qualification s'est effectuée sur les fonctions et composants critiques des éléments suivants :

- 4 cuves tampons de 1500L :
  - Une cuve d'ECP avec capteur de niveau et sonde de température
  - Une cuve permettant la préparation de batch de 400L du produit de nettoyage avec capteur de niveau, sonde de température et sonde de conductivité
  - Une cuve d'EPU avec capteur de niveau et sonde de température
  - Une cuve d'EPU avec capteur de niveau et sonde de température
- 2 pompes doseuses de 30L du produit détergent
- 1 pompe de recirculation sur la cuve tampon du batch de détergent
- 1 pompe d'envoi de la solution de lavage vers les équipements avec débitmètre
- 1 pompe de retour de la solution de lavage à l'égout avec conductimètre

## Chapitre 2 : Élaboration de la stratégie de validation de nettoyage de l'équipement

### 1. Le recueil des données

Une approche matricielle par groupage étant envisagée afin de déterminer le produit pire des cas de nettoyage, il est donc nécessaire de recueillir au préalable les **données sur l'équipement SGC2** utiles à la validation du nettoyage :

- La liste de tous les produits fabriqués sur l'équipement : **9 produits** sont conditionnés sur la SGC2
- La surface de l'équipement en contact avec le produit : **96661,78 cm<sup>2</sup>** si soutirage depuis les stockeurs S22/S23 ou 51654,07 cm<sup>2</sup> si soutirage depuis BIB.
- L'ensemble des matières composant l'équipement : **Inox 316L et EPDM**
- Les caractéristiques de l'équipement :
  - Trémie d'alimentation : 2 buses de lavage, une turbine d'agitation, 2 sondes de niveau (dôme et paroi), 1 sonde de température et un lèche paroi
  - Remplisseuse : 11 pistes de remplissage subdivisées en seringues, rampes de dosage et becs

Après avoir recueilli les données utiles sur l'équipement, il faut également collecter les **premières données sur les produits conditionnés sur la remplisseuse SGC2** :

- La posologie :
  - La dose minimale thérapeutique (DTmin)
  - La quantité maximale journalière (QPmax)
- La forme galénique et la formule avec la quantité (nomenclature) de toutes les matières premières composant le produit : principe(s) actif(s) (API) et excipients
- Les tailles de lots validées dont la plus petite taille de lot (TLmin)
- L'évaluation toxicologique du produit : valeur de PDE ou à défaut de l'OEL

Afin de respecter les nouvelles exigences BPF sur la détermination des critères d'acceptation (point 10.6), il a donc été nécessaire de récupérer les **valeurs de PDE** des produits conditionnés sur la SGC2 : chaque client concerné par un produit a donc été contacté par ULM afin d'obtenir ces valeurs expertisées par un toxicologue. Toutes les premières données des produits ont été ensuite classées dans la **matrice de données produits** (Cf. Annexe I).

Par ailleurs, afin de tenir compte également de l'effet cumulatif potentiel et du **train d'équipement des produits** (point 10.6), la **matrice produits/équipements** des 9 produits conditionnés sur la remplisseuse SGC2 a été créée (Cf. Annexe II).

## 2. Détermination du produit pire cas de nettoyage

### 2.1 Choix des traceurs

Pour chaque produit, le traceur retenu est le **principe actif du produit**. Pour les produits ayant plusieurs actifs, le principe actif retenu comme traceur est celui ayant la solubilité dans l'eau la plus faible.

### 2.2 Choix des critères pour la détermination du pire cas

La stratégie de validation de nettoyage retenue sur le site est de déterminer comme « pire cas de nettoyage », le **produit le plus difficile à nettoyer auquel sera appliqué le critère d'acceptation le plus restrictif correspondant au produit le plus toxique**. Les paramètres pris en compte pour déterminer le produit le plus difficile à nettoyer sont la **nettoyabilité** et la **solubilité**.

#### 2.2.1 La nettoyabilité

La nettoyabilité des produits est déterminée par une étude galénique des produits. Les critères étudiés et les indices de criticité appliqués sont les suivants :

- Les **odorants** :
  - Évaluation de la présence ou non d'arômes ou d'huiles essentielles dans la formule du produit, de la quantité en g/L et indice de criticité de 1, 2 ou 3
- Les **colorants** :
  - Évaluation de la présence ou non d'odorants dans la formule du produit, de la quantité en g/L et indice de criticité de 1, 2, 3 ou 5
- Les **matières en suspensions** :
  - Évaluation de la présence de matières (organiques ou non) non dissoutes dans la formule du produit, de la quantité en g/L et indice de criticité de 1, 2, 3, 5 ou 10
- Les **gélifiants** :
  - Évaluation de la présence ou non de matières gélifiantes dans la formule du produit, de la quantité en g/L et indice de criticité de 1, 2, 3 ou 5

Un score de nettoyabilité est alors obtenu pour chaque produit (cf. Annexe III), et en fonction de ce score, la classe de nettoyabilité du produit est définie comme A, B ou C :

Tableau XXIV : Classification des produits finis liquides en fonction du risque chimique

Classe de nettoyabilité	Type de produit
A	Produit <b>facilement</b> nettoyable
B	Produit <b>difficilement</b> nettoyable
C	Produit <b>très difficilement</b> nettoyable

#### 2.2.2 La solubilité

La solubilité des produits est évaluée selon la solubilité du principe actif retenu comme traceur (Cf. Annexe III). L'indice de criticité de la solubilité est appliqué selon les prescriptions générales de la Pharmacopée Européenne présentés précédemment dans le tableau XII.

### 2.3 Analyse de criticité et détermination du pire cas

La matrice pire cas de nettoyage est alors construite en effectuant l'analyse de criticité de la nettoyabilité et de la solubilité pour tous les produits de l'équipement et le score pire cas de nettoyage de nettoyage est ensuite calculé. Les résultats obtenus sont présentés en Annexe III.

Le **produit 9006** ayant le score « Worst case » le plus élevé est déterminé comme le produit « pire cas » de nettoyage de l'équipement SGC2. Le traceur recherché lors de l'étude de validation de nettoyage est le principe actif du produit 9006, nommé **traceur f**.

## 3. Établissement des critères d'acceptation

### 3.1 Les contaminants à rechercher

Les différents contaminants recherchés lors de l'étude de validation de nettoyage sont les suivants :

- Les contaminants particuliers et chimiques :
  - Le **traceur f**
  - Le **détergent/désinfectant D**
- Les contaminants microbiologiques : **bactéries, levures et moisissures**

### 3.2 Critère d'acceptation des particules

Le critère d'acceptation choisi pour les particules est le **critère de propreté visuelle** : aucun résidu particulaire ou de produit ne doit être visible à l'œil nu.

### 3.3 Critères d'acceptation des résidus chimiques

#### 3.3.1 Pour le traceur f

A partir des données du produit le plus toxique (ayant la PDE la plus faible), les **calculs de MACO** présentés en partie II (MACO 1/1000<sup>ème</sup> DT, MACO PDE et MACO 10 ppm) sont effectués et la LAS est calculée en prenant en compte la surface du train d'équipement maximale commune entre les 2 produits. Tous les enchainements possibles avec les autres produits sont étudiés et **la LAS la plus restrictive est retenue**. Les résultats des calculs sont présentés en Annexe IV.

La LAS retenue pour le traceur f est donc de 0,008 mg/cm<sup>2</sup> soit **8 µg/cm<sup>2</sup>**. Il faut alors déterminer le critère d'acceptation en fonction du type de prélèvement effectué :

- Pour les **prélèvements de surface** : la surface écouvillonnée est de 100 cm<sup>2</sup> et la tête de l'écouvillon est diluée dans un vial COT de 40 mL, le critère d'acceptation est donc le suivant :

$$CA_{\text{traceur f (écouvillon)}} = \frac{0,008 \times 100}{0,040} = \mathbf{20,000 \text{ mg/L}}$$

- Pour les **prélèvements d'eaux de dernier rinçage** : la surface de l'équipement rincée est de 96661,78 cm<sup>2</sup> et le volume de dernier rinçage est de 100L, le critère d'acceptation est donc le suivant :

$$CA_{\text{traceur f (ER)}} = \frac{0,008 \times 96661,78}{100} = \mathbf{7,730 \text{ mg/L}}$$

### 3.3.2 Pour le détergent D

A partir des données du composé le plus toxique du détergent D (ayant la DL50 la plus faible), les **calculs de MACO** présentés en partie II (MACO DL50, MACO PDE et MACO 10 ppm) sont effectués en étudiant tous les enchainements possibles avec les autres produits. **Le MACO le plus restrictif calculé est retenu.** Les résultats des calculs sont présentés en Annexe V.

Le MACO retenu pour le détergent D est de **140,000 mg**. Il faut alors déterminer le critère d'acceptation pour un prélèvement d'eaux de dernier rinçage avec un volume de rinçage final de 100L:

$$CA_{\text{détergent D (ER)}} = \frac{140,000}{100} = \mathbf{1,400 \text{ mg/L}}$$

### 3.4 Critères d'acceptation des résidus microbiologiques

Le local de l'équipement SGC2 étant une ZAC de classe C et les produits finis conditionnés étant non stériles, les critères d'acceptation retenus pour la recherche de résidus microbiologiques sont les suivants :

- **Écouvillons** : absence de germes indésirables selon le 2.6.13 de la Pharmacopée Européenne (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*)
- **Boîtes « count-act »** : charge microbienne :  $\leq 25$  UFC/ 25 cm<sup>2</sup> et absence de germes indésirables selon le 2.6.13 de la Pharmacopée Européenne (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*)
- **Eau de dernier rinçage** : charge microbienne :  $\leq 10$  UFC/ mL et absence de germes indésirables selon le 2.6.13 de la Pharmacopée Européenne (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*)

## 4. Les méthodes de prélèvements et d'analyses

### 4.1 Sélection des méthodes de prélèvements

Afin de rechercher et de quantifier les résidus éventuels chimiques et microbiologiques à l'issue du nettoyage, des prélèvements directs et indirects de la surface sont envisagés afin d'estimer le niveau de contamination globale de l'équipement :

- **Résidus chimiques de traceur f** :
  - Prélèvements directs de la surface par **écouvillonnage** de surface de 100 cm<sup>2</sup>
  - Prélèvement indirect de la surface par **rinçage final** à l'Eau Purifiée (EPU)
- **Résidus chimiques de détergent D** :
  - Prélèvement indirect de la surface par **rinçage final** à l'Eau Purifiée (EPU)
- **Résidus microbiologiques** :
  - Prélèvements directs de la surface par **écouvillonnage et boîtes « count-act »**
  - Prélèvement indirect de la surface par **rinçage final** à l'Eau Purifiée (EPU)

#### 4.2 Sélection des méthodes d'analyses

Afin de rechercher et de quantifier les résidus éventuels chimiques et microbiologiques à l'issue du nettoyage pour estimer le niveau de contamination globale de l'équipement, les méthodes analytiques choisies sont :

- **Résidus chimiques de traceur f :**
  - Méthode **COT** (quantitative et non spécifique)
- **Résidus chimiques de détergent D :**
  - Méthode **HPLC** (quantitative et spécifique)
- **Résidus microbiologiques :**
  - Incubation sur gélose pour les écouvillons et boîtes « count-act »
  - Filtration sur membrane pour les eaux de dernier rinçage

#### 4.3 Validation des méthodes de prélèvements

La méthode de prélèvement direct de la surface par écouvillonnage pour recherche de résidus du traceur f utilise **un seul écouvillon 100% polyester humidifié à l'aide d'EPU** et puis essoré. Le geste opératoire validé est de prélever une surface de **100 cm<sup>2</sup>** avec le recto de l'écouvillon en partant de l'angle supérieur droit dans le sens horizontal de manière à ne pas laisser d'espace non essuyé (A) puis avec le côté verso, prélever à partir de l'angle supérieur gauche et dans le sens vertical (B). La tête d'écouvillon est cassée et recueillie dans un vial COT de 40 mL.

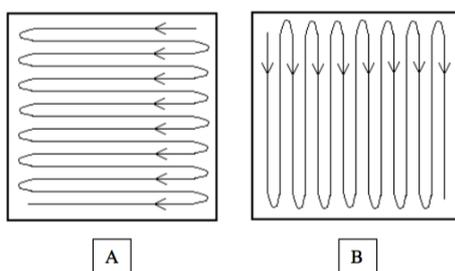


Figure 18 : Geste opératoire de prélèvement de surface par écouvillonnage

Le procédé validé de désorption des têtes d'écouvillons est d'ajouter un volume de 40 mL d'EPU, de passer au vortex 30s et aux ultrasons 15 min à 20°C. Les rendements de récupération et facteurs correctifs validés pour chaque matériau sont les suivants :

- **Inox 316L** : CV = 4%, **rendement de récupération = 85%**, pas de facteur correctif
- **PTFE** : CV = 5%, **rendement de récupération = 94%**, pas de facteur correctif
- **EPDM** : CV = 9%, **rendement de récupération = 89%**, pas de facteur correctif

Pour la méthode de prélèvement indirect de la surface par rinçage final, un vial COT de 40 mL est utilisé pour prélever. Le vial COT est ensuite passé au vortex 30s puis aux ultrasons 15 min à 20°C. Le CV est de 9%, le rendement de récupération est de 65%, un facteur correctif diviseur de 0,65 est appliqué aux résultats.

#### 4.4 Validation des méthodes d'analyses

##### 4.4.1 Méthode d'analyse de recherche de traces du traceur f

Le nombre de formules fabriquées ainsi que le nombre d'équipements sur le site étant très important, une méthode d'analyse de recherches de traces par méthode COT est envisagée car elle est simple et rapide à développer, possède une très bonne sensibilité et permet une analyse rapide à un coût maîtrisé.

Cette méthode étant non spécifique du traceur f, tout le carbone obtenu sur le prélèvement sera considéré comme des résidus du traceur f (afin de se placer dans le pire des cas). Un ratio de réponse expérimental est calculé afin de convertir les ppm de carbone obtenu en ppm de traceur f. Le ratio expérimental est de 0,253 : **1,000 mg/L de traceur  $\Leftrightarrow$  0,253 mg/L de carbone.**

La **linéarité** de la méthode d'analyse est validée entre **1,800 à 24,000 mg/L** de traceur f ( $\Leftrightarrow$  0,455 à 6,072 mg/L de carbone) avec un coefficient de corrélation  $r^2$  de 0,999.

La **limite de détection (LD)** est validée à **0,024 mg/L** de traceur f ( $\Leftrightarrow$  0,008 mg/L de carbone) et la **limite de quantification (LQ)** est validée à **0,095 mg/L** de traceur f ( $\Leftrightarrow$  0,031 mg/L de carbone).

Le CV moyen de répétabilité au niveau de 20,000 mg/L est de 0.38%. Le CV de reproductibilité au niveau de 20,000 mg/L sur les 3 jours est de 0.39%. Les solutions sont stables au moins 72 heures au réfrigérateur à 5°C en flacons fermé.

##### 4.4.2 Méthode d'analyse du détergent D

Pour le détergent D, une **méthode spécifique** d'analyse de recherches de traces par **Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP)** équipée d'un détecteur UV à barrettes de diodes est validée.

Le composé du détergent D recherché par HPLC est la N-(3-aminopropyl)-N-dodecylpropane-1,3-diamine dont le temps de rétention par la méthode HPLC est à 4,1 minutes.

Le solvant de dilution ne comporte pas de pic interférant. Le témoin de N-(3-aminopropyl)-N-dodecylpropane-1,3-diamine présente un pic à 4,1 minutes, le détergent D présente un pic à 4,1 minutes. Les temps de rétention sont comparables : le composé recherché est identifié sans ambiguïté  
**→ les critères de spécificité sont donc satisfaits.**

La **linéarité** de la méthode est validée sur un domaine de **0,500 à 5,000 mg/L** de détergent D avec un coefficient de corrélation  $r^2$  de 0,999. Les **limites de détection (LD)** et **quantification (LQ)** théoriques déterminées lors de la validation sont respectivement de **0,035 et 0,075 mg/L**.

Le CV moyen de répétabilité au niveau de 1,400 mg/L est de 0.38%. Le CV de reproductibilité au niveau de 1,400 sur les 3 jours est de 0.39%. Les solutions sont stables au moins 72 heures au réfrigérateur à 5°C en flacons fermé.

## 5. Les conditions de validation

### 5.1 Le plan de prélèvements

Afin de déterminer le plan d'échantillonnage de la remplisseuse SGC2 lors de l'exercice de validation de nettoyage, une évaluation de la criticité de nettoyage des points de prélèvements a été effectuée :

Tableau XXV : Évaluation de la criticité de nettoyage des points de prélèvements de l'équipement SGC2

Points de prélèvements	Nature de la surface	Surface en contact permanent avec le produit		Surface en contact non permanent avec le produit	
		Difficile à nettoyer	Facile à nettoyer	Difficile à nettoyer	Facile à nettoyer
Entrée produit pompe PT25	Inox 316L	X			
Sortie produit pompe PT25		X			
Canalisation arrivée produit depuis stockeur			X		
Entrée produit pompe Bag in Box		X			
Sortie produit pompe Bag In Box		X			
Dôme trémie					X
Lèche paroi arrivée produit trémie (extérieur)				X	
Lèche paroi arrivée produit trémie (intérieur)				X	
Piquage disponible dôme trémie					X
Piquage sonde de niveau dôme trémie				X	
Sonde de niveau dôme trémie				X	
Descente boule de lavage 1 trémie				X	
Descente boule de lavage 2 trémie				X	
Niveau haut de remplissage paroi trémie				X	
Paroi latérale trémie				X	
Sonde de niveau paroi trémie			X		
Fond trémie				X	
Pales turbine			X		
Axe turbine			X		
Sonde de température fond trémie			X		
Seringues (1 à 10)		X			
Rampes dosage (1 à 10)	EPDM	X			
Becs de remplissage (1 à 10)	Inox 316L		X		

Les points retenus pour l'échantillonnage de la remplisseuse SGC2 sont donc tous les points difficiles à nettoyer (en rouge). De plus, afin d'éviter les zones d'ombre et de représenter l'ensemble de l'équipement et les 4 familles (en vert), la répartition des prélèvements est effectuée comme le présente la figure ci-après :

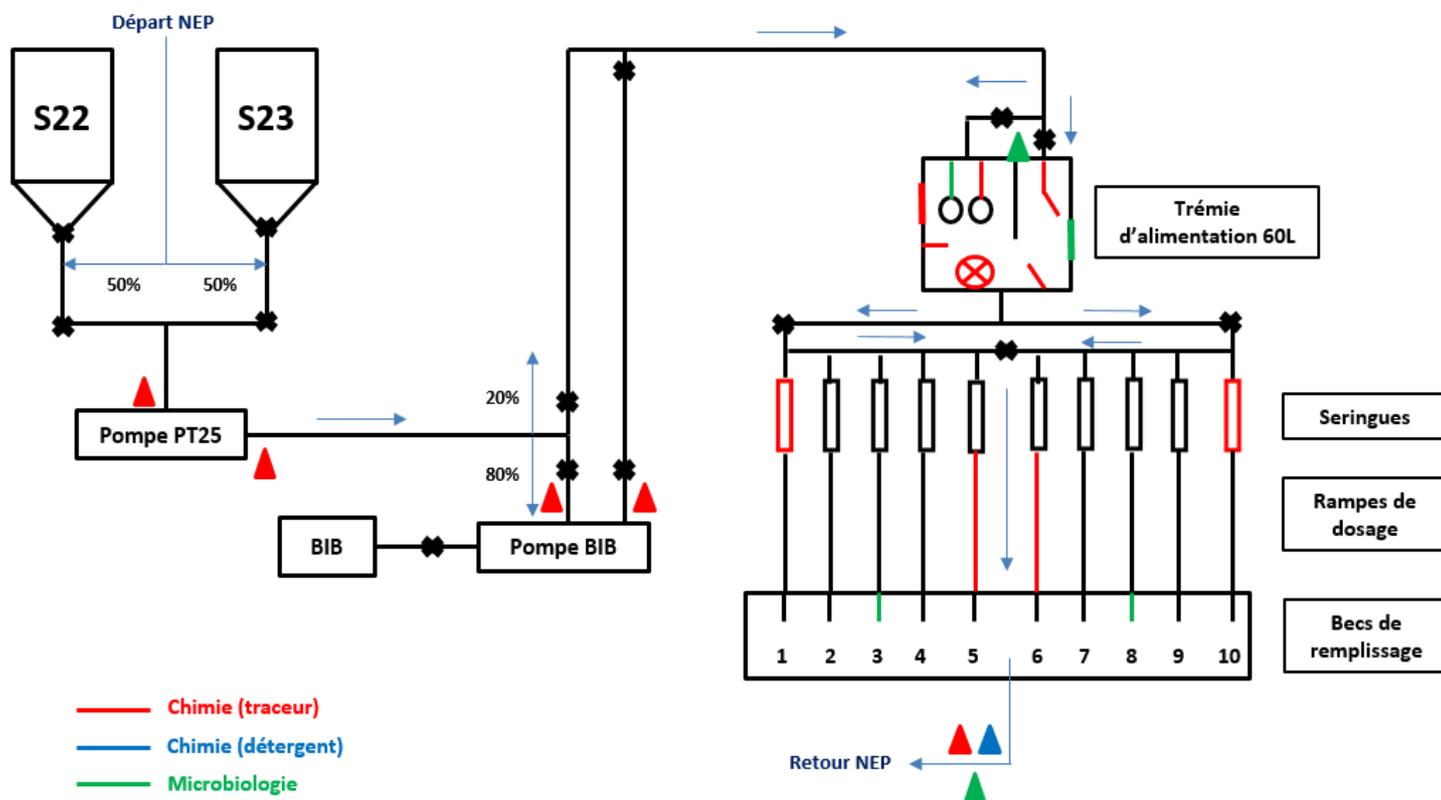


Figure 19 : Échantillonnage des points de prélèvements pour la validation de nettoyage de l'équipement SGC2

## 5.2 Les durées de validité du nettoyage

Compte-tenu du type de produit conditionné sur l'équipement SGC2 (solutions, suspensions et gels) et de la forte activité de l'équipement (horaires du personnel en 3x8 du lundi au vendredi), le « **Dirty Hold Time** » ciblé et à valider pour cette étude est de **24 heures** afin de permettre d'anticiper une éventuelle défaillance de la station de NEP ou un conflit de NEP avec un autre équipement utilisant la même station pour ne pas entraîner un dépassement de ce temps et une difficulté supplémentaire de nettoyage. Un pré-rinçage de l'équipement directement après la fin de production n'est pas envisagé.

Par ailleurs, compte-tenu du type de nettoyage réalisé (utilisation en NEP d'un détergent/désinfectant) et du rythme de production sur l'équipement SGC2, le « **Clean Hold Time** » ciblé et à valider pour cette étude est de **72 heures** afin de permettre de reprendre directement la production le lundi matin à 5h sans avoir à rennettoyer, le dernier nettoyage ayant été clôturé le vendredi soir précédant à 21H.

### 5.3 Les conditions de campagnes

Les conditions « worst case » prises en compte pour la validation du nettoyage de l'équipement SGC2 à l'issue d'une campagne de lots du produit « pire cas » 9006 sont :

- **3 lots maximum** autorisé par campagne
- **Temps de latence** entre 2 lots : **2 heures maximum** autorisée
- Opération de nettoyage entre 2 lots : soufflage des canalisations à l'Air Comprimé Process (ACP) en fin de lot.
- **Durée totale de la campagne : 120 heures (5j) maximum**

### 5.4 Le nombre de runs de validation

Les BPF n'acceptant plus désormais un nombre de 3 runs de validation sans justification, une évaluation des risques de variabilité de l'efficacité du nettoyage est réalisée selon une méthode AMDEC (Analyse des Modes de défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité).

Pour chaque risque de défaillance identifié, l'évaluation consiste à évaluer et à coter 3 paramètres qui sont la probabilité d'apparition (occurrence), la gravité et la détectabilité du risque. Un score de criticité est alors effectué selon la formule :

$$\text{Score Criticité} = \text{Occurrence} \times \text{Gravité} \times \text{Détectabilité}$$

Dans le cas d'un procédé de nettoyage de l'équipement SGC2, l'analyse du risque réalisée est la suivante :

Tableau XXVI : Analyse de risques AMDEC du procédé de nettoyage de la remplisseuse SGC2

<b>Probabilité d'apparition = Niveau d'automatisation</b>	<b>Cotation de la criticité</b>
Automatique	1
Semi-automatique	2
Manuel	3
<b>Gravité = Impact sur l'efficacité du nettoyage</b>	<b>Cotation de la criticité</b>
Pas d'impact sur l'efficacité du nettoyage	1
Impact mineur sur l'efficacité du nettoyage	2
Impact majeur sur l'efficacité du nettoyage	3
<b>Détectabilité = Niveau de contrôle</b>	<b>Cotation de la criticité</b>
Alarme ET monitoring	1
Alarme OU monitoring	2
Pas d'alarme et pas de monitoring	3

La répartition des différentes valeurs de criticité permet ensuite de définir la robustesse du procédé de nettoyage et donc de définir le nombre de sessions à réaliser pour valider le nettoyage de l'équipement SGC2 :

Tableau XXVII : Répartition des différentes valeurs de criticité des paramètres du risque

	<b>Probabilité</b>	1	1	1	2	2	3
	<b>Gravité</b>	1	2	3	2	3	3
<b>DéTECTABILITÉ</b>	1	1	2	3	4	6	9
	2	2	4	6	8	12	18
	3	3	6	9	12	18	27

Tableau XXVIII : Nombre de sessions de validation à réaliser en fonction de la robustesse du nettoyage

Score de criticité C	Robustesse de la recette de nettoyage	Nombre de sessions à réaliser pour valider le nettoyage
$C \leq 3$	Très robuste (variabilité faible)	3
$3 < C < 9$	Peu robuste (variabilité modérée)	4
$C \geq 9$	Très peu robuste (variabilité élevée)	5

D'après les résultats obtenus par l'analyse de risques effectuée sur tous les paramètres TACT des différentes étapes du nettoyage de la remplisseuse SGC2 (Cf. Annexe VII), le procédé de NEP est évalué comme très robuste (variabilité faible) pour toutes les étapes : le nombre de sessions nécessaire à la validation de nettoyage de l'équipement SGC2 est donc défini à **3 runs**.

## Chapitre 3 : Résultats et conclusion

Après trois sessions de validation de nettoyage effectuées après des campagnes de trois lots du produit pire cas de nettoyage (9006), les résultats obtenus sont présentés dans le tableau de synthèse suivant :

Tableau XXIX : Synthèse des résultats obtenus lors de validation de nettoyage de l'équipement SGC2

	1 <sup>ère</sup> CAMPAGNE	2 <sup>ème</sup> CAMPAGNE	3 <sup>ème</sup> CAMPAGNE
Nombre et n° de lot de la campagne	3	3	3
Durée campagne (heures)	91	93	90
Dirty Hold Time (heures)	25	26	24
Clean Hold Time (heures)	72	72	72
Homogénéité et conformité analytique des lots de la campagne	Conforme	Conforme	Conforme
Vérifications des paramètres fonctionnels critiques du NEP	Conforme	Conforme	Conforme
Prélèvements eaux de dernier rinçage pour recherche de résidus de traceur f	Conforme	Conforme	Conforme
Prélèvements eaux de dernier rinçage pour recherche de résidus de détergent D	Conforme	Conforme	Conforme
Prélèvements eaux de dernier rinçage pour recherche de résidus microbiologiques	Conforme	Conforme	Conforme
Vérifications visuelles de la propreté après nettoyage	Conforme	Conforme	Conforme
Prélèvements de surface pour recherche de résidus chimiques de traceur f	Conforme	Conforme	Conforme
Prélèvements de surface pour recherche de résidus microbiologiques	Conforme	Conforme	Conforme

Tous les résultats obtenus sur tous les tests de vérifications sont conformes aux spécifications définies, le nettoyage de l'équipement SGC2 est donc efficace et validé pour tous les produits.

La **durée maximale de campagne validée** est la plus faible réalisée parmi les trois sessions soit **90 heures** avec un **nombre maximal de trois lots** par campagne pour tous les produits.

Le **Dirty Hold Time** validé est le plus faible réalisé parmi les trois sessions soit **24 heures**.

Le **Clean Hold Time** validé est le plus faible réalisé parmi les trois sessions soit **72 heures**.

Afin d'assurer un contrôle du maintien de l'état validé du nettoyage, un contrôle d'eau de dernier rinçage de NEP pour recherche de résidus chimiques de traceur f sera réalisé de façon trimestrielle. Si aucun changement n'impacte le statut de validation du nettoyage de l'équipement pendant 3 ans, une session de revalidation de nettoyage sera réalisée au terme de cette période.

## CONCLUSION

---



La contamination croisée est depuis toujours la hantise de l'industrie pharmaceutique et doit être maîtrisée par la mise en œuvre de moyens préventifs comme dans la conception des locaux ou dans la formation du personnel par la rédaction et l'application stricte de procédures et par des moyens curatifs : les opérations de nettoyage.

Afin de garantir la maîtrise de la contamination, il est obligatoire d'assurer un nettoyage efficace des équipements en contact direct ou indirect avec le produit afin de ne pas retrouver dans le produit suivant des traces du produit précédant. Le cas échéant, le matériel de production doit être dédié à un produit.

Dans le but de maîtriser encore davantage le risque de contamination croisée, l'EMA a publié en Novembre 2014 une ligne directrice sur l'établissement des limites maximales acceptables de résidus de produits sur les locaux et équipements multi-produits. En parallèle, les autorités de santé Européennes ont apporté des modifications en Mars 2015 dans les chapitres 3 et 5 de la partie I des GMP ainsi qu'une profonde refonte en Décembre 2015 de l'Annexe 15 sur les activités de Qualification/Validation en faisant directement référence à la guideline de l'EMA.

Ces évolutions réglementaires ont ainsi mené les industriels à évaluer le risque de contamination croisée en se basant sur une évaluation toxicologique afin de valider leurs procédés de nettoyage, de justifier le fait de dédier ou non les installations dans l'objectif final d'assurer la sécurité des patients.

L'établissement des limites maximales acceptables de résidus de produits est donc maintenant basée sur le calcul de la PDE (Permitted Daily Exposure) des substances actives, c'est-à-dire l'exposition journalière acceptable n'entraînant pas d'effets indésirables chez le patient si celui-ci est exposée à la substance tous les jours tout au long de sa vie. L'approche est donc à présent directement basée sur la santé du patient et des données humaines et non plus extrapolée à partir des données toxicologiques sur l'animal via la DL50.

Le calcul de PDE est réalisé à partir des données toxicologiques et pharmacologiques disponibles sur les principes actifs : ces données doivent obligatoirement être compilées et évaluées par un expert toxicologue. Lorsqu'elle est établie, la valeur de PDE permet donc de calculer le MACO et doit servir à assurer que les opérations de nettoyage sont adaptées ou le cas échéant à justifier le choix de dédier les équipements de production.

Cependant, depuis la mise en place des PDE dans la stratégie de validation de nettoyage, des critères d'acceptation très élevés sont observés sur les substances actives non hautement dangereuses et souvent bien supérieurs aux approches historiques de calculs de limites basées sur le  $1/1000^{\text{ème}}$  de la dose thérapeutique ou le 10 ppm.

L'utilisation de la donnée PDE ne devant pas être irrationnelle et mener à des critères d'acceptation bien plus élevés que ceux assurant la propreté visuelle des équipements, des précisions ont donc été apportées par l'EMA en Avril 2018 dans un Questions & Answers : le calcul de PDE doit être effectué pour toutes les substances actives (hautement dangereuses ou non) mais ne doit pas être utilisé à lui seul pour définir les limites d'acceptation du nettoyage → les approches traditionnelles ( $1/1000^{\text{ème}}$  dose thérapeutique et 10 ppm) doivent toujours être évaluées et le critère le plus restrictif doit être retenu pour la validation du nettoyage, le but étant d'obtenir au final un équipement « propre » permettant d'assurer la sécurité du patient et permettant le redémarrage de la production.

Dans tous les cas, les limites d'acceptation doivent être « adéquatement et scientifiquement justifiées ». [35]

Par ailleurs, les évolutions réglementaires découlant de la parution de la guideline EMA ont permis d'apporter une meilleure connaissance aux industriels sur la toxicité de leurs produits et d'obtenir des données scientifiques pour l'argumentation dans le choix de dédier les locaux ou non.

Un profond changement a également été apporté dans les exigences GMP sur la connaissance des paramètres critiques des procédés (CPP) de nettoyage et sur la maîtrise du risque de la variabilité d'efficacité du nettoyage.

En effet, les notions énoncées dans les guidelines ICH Q8R2 « Quality by Design » et ICHQ9 « Quality Risk Management » ont été intégrées dans les exigences et permettent aux industriels de renforcer leurs connaissances sur leurs procédés de nettoyage et d'en identifier les paramètres critiques dans le but d'améliorer les performances du nettoyage et aussi d'augmenter les moyens de contrôles afin de diminuer la variabilité.

La mise en place d'une évaluation du risque permet en effet aujourd'hui d'identifier la variabilité potentielle de l'efficacité du procédé de nettoyage, de la diminuer par un monitoring et permet également aux industriels d'avoir une justification scientifique sur le nombre de sessions à réaliser pour valider un nettoyage.

Cependant, la volonté des autorités étant de diminuer de plus en plus la variabilité dans l'efficacité des procédés de nettoyage, la tendance est donc aujourd'hui de mener les industriels de plus en plus vers une automatisation des procédés de nettoyage et de renforcer les moyens de contrôle ce qui induit des délais et des moyens plus élevés.

Enfin pour conclure cette étude, il est important de retenir qu'une fois un nettoyage démontré efficace et validé sur un équipement avec des conditions particulières de Dirty Hold Time et de Clean Hold Time, ces durées de validité du nettoyage doivent être respectées afin de garantir la pérennité de la propreté de l'équipement.

## BIBLIOGRAPHIE

---



- [1] Bureau pour la Connaissance des Marchés Industriels (BCMI), T2 Contaminants et processus de contamination : Les grands types de contaminants et les vecteurs de contamination, 7ème éd., Guide de l'Ultra-Propreté, 2013/2014, pp. 58-59.
- [2] F. SLIWINSKI, Le nettoyage, un élément majeur de l'Assurance Qualité : techniques et validation, Thèse de doctorat en Pharmacie, Lille : Université de Lille 2, 1995.
- [3] ANSM, Bonnes Pratiques de Fabrication, Chapitre 5 Production, Version 2014/bis.
- [4] E. LAMOUILLE, De la mise au point à la validation du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique, Thèse de doctorat en Pharmacie, Clermont : Université de Clermont I, 2004.
- [5] Bureau pour la Connaissance des Marchés Industriels (BCMI), T1 La maîtrise de la contamination : introduction, 7ème éd., Guide de l'Ultra-Propreté, 2013/2014, pp. 9-10.
- [6] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, ANSM, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie I Chapitre 2 Personnel, Décision du Directeur Général de l'ANSM du 29 Décembre 2015, modifiée par la décision du 30 Décembre 2016.
- [7] A. BARICAULT, Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage, Thèse de doctorat en Pharmacie, Bordeaux : Université de Bordeaux 2, 2015, 88 p.
- [8] Ministère des Affaires Sociales et la Santé, ANSM, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie I Chapitre 3 Locaux et Matériel, Décision du Directeur Général de l'ANSM du 29 Décembre 2015, modifiée par la décision du 30 Décembre 2016.
- [9] C. BOLZAN, La validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : validation des prérequis, principes et application, Thèse de doctorat en Pharmacie, Nancy : Université Henri Poincaré 1, 2008, 149 p.
- [10] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, ANSM, Bonnes Pratiques de Fabrication, Annexe 1 Fabrication des médicaments stériles, Décision du Directeur Général de l'ANSM du 29 Décembre 2015, modifiée par la décision du 30 Décembre 2016.
- [11] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, ANSM, Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie I Chapitre 5 Production, Décision du Directeur Général de l'ANSM du 29 Décembre 2015, modifiée par la décision du 30 Décembre 2016.
- [12] Bureau pour la Connaissance des Marchés Industriels (BCMI), Le nettoyage en salle propre : guide, méthodes et bonnes pratiques, 7ème éd., Guide de l'Ultra-Propreté, 2013/2014.

- [13] «Bernard : Produits d'entretien, d'hygiène et fourniture de bureau destinés aux professionnels,» [En ligne]. Available: <https://www.bernard.fr/Content/Static/le-saviez-vous/cercle-de-sinner.cshtml>. [Accès le 13 Novembre 2017].
- [14] J-P VANHOOYDONCK, Validation de Nettoyage : un point clé des BPF, S.T.P. Pharma pratiques 10 (5) 266-269, 2000.
- [15] F. LABAN, M. CAUWET, V. CHAMPAULT et al., Validation des procédés de nettoyage : rapport d'une commission SFSTP, S.T.P Pharma Pratiques Vol. 7, n° 2, 1997/03-04, pp 87-127 (34p.).
- [16] M-H. OURSEL , D. BONISSENT, J. DIVERSEY et al, La chimie de base du nettoyage, Salles propres. 2007 Avril ; 49 : pp 18-21.
- [17] F. LABAN, C. BOULOUMIE , M. BOUSQUET-BEDUET et al, Choix et qualification des produits détergents et désinfectants, S.T.P Pharma Pratiques 1999, 9 (3) 251-257.
- [18] C. CLIN Paris-Nord , Recommandations de bonnes pratiques d'utilisation des antiseptiques et des désinfectants en milieu hospitalier, Mai 2000.
- [19] H. NEY, Mode d'action des désinfectants, Hôpitaux Universitaires de Genève, Mars 2013.
- [20] A. MATTEI, Les désinfectants, Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne, Janvier 2014.
- [21] Ministère des Affaires Sociales et la Santé, ANSM, Bonnes Pratiques de Fabrication, Annexe 15 Qualification/Validation Chapitre 10 Validation du nettoyage, Décision du Directeur Général de l'ANSM du 29 Décembre 2015, modifiée par la décision du 30 Décembre 2016.
- [22] Article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique, directive 2003/83/CE modifiée, [En ligne]. Available: <http://legifrance.gouv.fr/>. [Accès le 13 Janvier 2018].
- [23] International Council for Harmonisation (ICH), «Mission & Quality Guidelines,» [En ligne]. Available: <http://www.ich.org>. [Accès le 13 Janvier 2018].
- [24] International Council of Harmonisation (ICH), «Common Technical Document (CTD),» [En ligne]. Available: <http://www.ich.org/products/ctd.html>. [Accès le 13 Janvier 2018].
- [25] EMA, Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, EMA / CHMP / CVMP / SWP / 169430 / 2012, 20 Novembre 2014.
- [26] Commission SFSTP, R. BIGOT, F. BECAMEL, S. CAJET et al, Intégration des PDE pour définir les critères d'acceptation dans le cadre d'une stratégie de validation de nettoyage, STP Pharma Pratiques, Volume 27, n°5, Septembre-Octobre 2017, pp. 251-276.

- [27] S. ANDRES, M. BISSON, N. HOUEIX et al., Méthodologie de détermination des données toxicologiques, Version N°4-avril 2014, 68p.
- [28] N. BONVALLOT, F. DOR, «Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration,» [En ligne]. Available: <https://solidarites-sante.gouv.fr/>. [Accès le 15 Septembre 2018].
- [29] ANSM, Bonnes Pratiques de Fabrication, Annexe 15 Qualification/Validation, Version 2014/bis.
- [30] Bureau pour la Connaissance des Marchés Industriels (BCMI), La validation des procédés de nettoyage en environnement GMP Pharmaceutique, 7ème éd., Guide de l'Ultra-Propreté, Chapitre T5 Contrôle Validation et Qualification, 2013/2014.
- [31] M. RAYNAUD, Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique appliquée aux formes solides orales, Thèse de doctorat en Pharmacie, Limoges, Université de Limoges, 2011, 120p.
- [32] F. DURAND, La réglementation BIOCIDÉ appliquée aux désinfectants utilisés dans l'industrie pharmaceutique : ce qu'il faut savoir, La Vague n°54, Juillet 2017, pp. 22-25.
- [33] P. DEVAUX, Formation sur la validation du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique, A3P & UPS CONSULTANTS, 5-6 Septembre 2018.
- [34] P. DEVAUX, M. ARTHUS, S. BOURGOIS et al, GIC Annexe 15 Qualification et Validation Chapitre 10 Validation du nettoyage Guide pratique BPF, A3P Scientifique et Technique, Vol n°2, Juin 2018.
- [35] EMA, Q&A on implementation of guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, EMA / CHMP / CVMP / SWP / 169430 / 2012, 19 April 2018.
- [36] F. LABAN, Validation de procédés de nettoyage : rapport d'une commission SFSTP, STP Pharma Pratiques 6 (1) 5-40, 1996.
- [37] G.L FOURMAN, G.V MULLEN, Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations, Pharm Tech., 1993, pp. 54-60.
- [38] F. LABAN, Méthodes de prélèvement et méthodes analytiques pour le contrôle et/ou la validation de nettoyage, STP Pharma Pratiques, Volume 16 N°3, Mai/Juin 2003.



# GLOSSAIRE

---



DL50	<b>Dose Létale 50</b> : dose qui provoque 50% de mortalité chez l'animal.
DTmin	<b>Dose thérapeutique minimale du produit A</b> : dose de principe actif journalière du produit A à partir de laquelle une activité thérapeutique peut se produire chez l'homme. Elle correspond généralement à la posologie minimale enregistrée pour le produit A.
HBEL	<b>Health-Based Exposure Limit</b> : limite d'exposition d'une spécialité ou d'une substance basée sur la santé du patient
LOAEL	<b>Lowest Observed Adverse Effect Level</b> : dose la plus basse qui provoque un effet néfaste chez l'animal.
LOEL	<b>Lowest Observed Effect Level</b> : dose la plus basse qui provoque un effet chez l'animal.
LOQ	<b>Limit Of Quantification</b> : la limite de quantification d'une méthode d'analyse est la plus faible quantité de l'analyte dans un échantillon qui peut être déterminée et quantifiée avec une précision et exactitude adaptée.
MACO (Ou CCTM)	<b>Maximum Allowable Carry Over ou Concentration Croisée Tolérée Maximale</b> : désigne la quantité résiduelle maximale acceptable d'un produit A dans le produit suivant B. Le MACO est donc le critère d'acceptation du nettoyage calculé à partir des valeurs d'exposition fixées et prenant en compte les tailles de lots et le train d'équipement partagé entre les produits : il en général exprimé en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .
NOAEL	<b>No Observed Adverse Effect Level</b> : dose la plus forte qui ne provoque aucun effet néfaste chez l'animal.
NOEL	<b>No Observed Effect Level</b> : dose la plus forte qui ne provoque aucun effet chez l'animal.
OEL	<b>Occupational Exposure Limit</b> : valeur limite d'exposition professionnelle d'une substance, exprimée généralement en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour une journée de travail de 8 heures.
PA	<b>Principe Actif</b> : toute substance destinée à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un principe actif dudit médicament, exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques ou d'établir un diagnostic médical.

PDE	<b>Permitted Daily Exposure</b> : valeur limite d'exposition journalière permettant de garantir l'absence de tout effet biologique ou indésirable sur l'individu exposé, exprimée généralement en $\mu\text{g}/\text{j}$ , elle est décrite dans la guideline EMA du 20 novembre 2014.
Produit A	<b>Dernier produit passé</b> sur le train d'équipement considéré. Les éventuels résidus présents sur les surfaces peuvent présenter un risque de contamination croisée du prochain produit fabriqué (produit B).
Produit B	<b>Prochain produit à fabriquer</b> . Il est contaminable par les éventuels résidus du produit A précédemment mis en œuvre sur le train d'équipement considéré. Pour les calculs de critère d'acceptation, le produit B utilisé est généralement le produit considéré comme le plus « fortement contaminable »
QPmax	<b>Quantité maximale journalière du produit B</b> : quantité maximale de produit fini B pouvant être administrée par le patient sur une journée, elle est exprimée en masse (ou volume) de produit fini (principe(s) actif(s) + excipient(s)).
TLmin	<b>Taille de lot minimale du produit suivant B</b> . Elle permet l'évaluation de la contamination « pire des cas » (worst-case) du produit B par des résidus du produit A. Si plusieurs tailles de lots existent pour le produit B, c'est la plus petite taille qui doit être prise en compte dans les calculs.
Train d'équipement	<b>Ensemble d'équipement commun entre les produits A et B</b> . Il doit être défini globalement en prenant en compte toutes les étapes de production sur lesquelles les produits A et B peuvent se croiser (fabrication, stockage et conditionnement primaire). Si plusieurs trains d'équipement peuvent être utilisés, la surface la plus élevée doit être conservée comme pire des cas.
TTC	<b>Threshold of Toxicological Concern</b> : concept probabiliste du seuil de préoccupation toxicologique décrit dans « EMA guideline on the limits of genotoxic impurities » sur les recommandations concernant les principes actifs génotoxiques et correspondant généralement à $1,5 \mu\text{g}/\text{personne}/\text{jour}$ .

## ANNEXES

---



## Annexe I : Matrice de données des produits

Code Formule	Produits	PDE (mg/jour)	DTmin PA (mg) Adulte	DTmin PA (mg) Enfant	QP max PA (mg)	Dosage (mg/mL)	QPmax Produit (mL)	TLmin (L)	Densité moyenne	TLmin (mg)	Ratio TLmin/QPmax
948	Traceur a	10,0	1500,0	N/A	4500,0	150,00	30,0	10 000	1,245	12 450 000 000	333 333
8531	Traceur b	10,0	25,0	25,0	750,0	5,00	150,0	2 000	1,042	2 084 000 000	13 333
8550	Traceur c	0,8	120,0	120,0	960,0	200,00	4,8	2 000	1,000	2 000 000 000	416 667
8610	Traceur d	10,0	750,0	N/A	2250,0	75,00	30,0	4 000	1,115	4 460 000 000	133 333
9005	Traceur e	0,1	45,0	N/A	120,0	3,00	40,0	5 000	1,000	5 000 000 000	125 000
9006	Traceur f	15,0	500,0	500,0	4000,0	50,00	80,0	6 000	1,050	6 300 000 000	75 000
9010	Traceur g	10,0	1000,0	1000,0	3000,0	100,00	30,0	5 000	1,100	5 500 000 000	166 667
9025	Traceur h	10,0	900,0	900,0	2700,0	270,00	10,0	3 000	1,270	3 810 000 000	300 000
9037	Traceur i	0,2	60,0	60,0	180,0	6,00	30,0	9 000	1,160	10 440 000 000	300 000

## Annexe II : Matrice produits/équipements et surface des équipements

Code Formule	FABRICATION					STOCKAGE		REPLISSAGE		
	Box (introduction poudres)	Surface (cm2)	Cuve de Fabrication	Surface (cm2)	Carter de filtration / Broyeur	Surface (cm2)	Cuve de Stockage	Surface (cm2)	Ligne	Surface (cm2)
948	TB4	2715,00	P09	306 547,65	2 / 9	1 300,00	S22 / S23	311 174,76	SGC2 (S22/S23)	96661,78
8531	SUSPENSION	0,00	P08	188 370,65	Broyeur 1	2 500,00	BIB dédié	0,00	SGC2 (BIB)	51654,07
8550	N/A	0,00	P11	85 763,00	1	1 000,00	BIB dédié	0,00	SGC2 (BIB)	51654,07
8610	SUSPENSION / TB2	2715,00	P08	188 370,65	3 / 7	1 200,00	S22 / S23	311 174,76	SGC2 (S22/S23)	96661,78
9005	TB5	2715,00	P10	306 547,65	7	1 200,00	S22 / S23	311 174,76	SGC2 (S22/S23)	96661,78
9006	SUSPENSION / TB1	2715,00	P12	311 229,74	18 / 19	1 500,00	S22 / S23	311 174,76	SGC2 (S22/S23)	96661,78
9010	SUSPENSION / TB1	2715,00	P12	311 229,74	Carter équerre	800,00	S22 / S23	311 174,76	SGC2 (S22/S23)	96661,78
9025	SUSPENSION	0,00	P08	188 370,65	3 / 7	1 200,00	S22 / S23	311 174,76	SGC2 (S22/S23)	96661,78
9037	TB5	2715,00	P10	306 547,65	3 / 7	1 200,00	S22 / S23	311 174,76	SGC2 (S22/S23)	96661,78

### Annexe III : Matrice pire cas de nettoyage des produits

Code formule	Nettoyabilité du produit										Solubilité traceur			Score WC nettoyage
	Odorant		Colorant		Matière en suspension		Gélifiant / Viscosifiant		Criticité du produit		Traceur	Type de solubilité dans l'eau (15-25°C)	IDC	
	Présence	IDC	Présence	IDC	Présence	IDC	Présence	IDC	Score nettoyabilité	Classe nettoyabilité				
948	Oui	3	Non	1	Oui	1	Non	1	3	A	Traceur a	Très soluble	1	3
8531	Oui	1	Non	1	Non	1	Oui	3	9	A	Traceur b	Soluble	3	27
8550	Oui	1	Oui	3	Non	1	Oui	3	27	B	Traceur c	Pratiquement insoluble	7	189
8610	Oui	2	Non	1	Non	1	Oui	3	18	B	Traceur d	Pratiquement insoluble	7	126
9005	Oui	1	Non	1	Non	1	Oui	5	25	B	Traceur e	Assez soluble	4	100
9006	Oui	1	Non	1	Oui	5	Oui	5	625	C	Traceur f	Très peu soluble	6	3750
9010	Oui	1	Non	1	Oui	5	Oui	2	100	B	Traceur g	Pratiquement insoluble	7	700
9025	Oui	1	Non	1	Non	1	Oui	2	4	A	Traceur h	Facilement soluble	2	8
9037	Oui	1	Non	1	Non	1	Non	1	1	A	Traceur i	Peu soluble	5	5

## Annexe IV : Calculs des MACO et LAS des résidus de traceur

Code Formule Produit A	DT min (mg) ENFANT / ADULTE	PDE (mg/j)	Facteur de sécurité F	Code formule produit B	Rapport TLmin/QPmax produit B	Taille lot minimale lot suivant (kg)	MACO 1/1000ème DT (mg)	MACO PDE (mg)	MACO 10 ppm (mg)	MACO retenu (mg)	Train d'équipement (surface maximale commune entre A et B)	Surface train d'équipement (cm <sup>2</sup> )	LAS (mg/cm <sup>2</sup> )
9005	45,0	0,1	1000	948	333 333	12450	14999,99	33333,30	124500,00	<b>14999,99</b>	S22/S23 + SGC2	407836,54	<b>0,037</b>
9005	45,0	0,1	1000	8531	13 333	2084	599,99	1333,30	20840,00	<b>599,99</b>	SGC2 (BIB)	51654,07	<b>0,012</b>
9005	45,0	0,1	1000	8550	416 667	2000	18750,00	41666,67	20000,00	<b>18750,00</b>	SGC2 (BIB)	51654,07	<b>0,363</b>
9005	45,0	0,1	1000	8610	133 333	4460	6000,00	13333,33	44600,00	<b>6000,00</b>	Carter 7 + S22/S23 + SGC2	409036,54	<b>0,015</b>
9005	45,0	0,1	1000	9006	75 000	6300	3375,00	7500,00	63000,00	<b>3375,00</b>	S22/S23 + SGC2	407836,54	<b>0,008</b>
9005	45,0	0,1	1000	9010	166 667	5500	7500,00	16666,67	55000,00	<b>7500,00</b>	S22/S23 + SGC2	407836,54	<b>0,018</b>
9005	45,0	0,1	1000	9025	300 000	3810	13500,00	30000,00	38100,00	<b>13500,00</b>	Carter 7 + S22/S23 + SGC2	409036,54	<b>0,033</b>
9005	45,0	0,1	1000	9037	300 000	10440	13500,00	30000,00	104400,00	<b>13500,00</b>	TB5 + P10 + Carter 7 + S22/S23 + SGC2	718299,19	<b>0,019</b>

## Annexe V : Calculs des MACO des résidus de produit de nettoyage

Composé le plus toxique du produit détergent/désinfectant	DL50 (mg/kg)	NOEL	PDE (mg/j)	Facteur de sécurité (F)	Code formule produit suivant	Rapport TLmin/QPmax	Taille lot suivant (kg)	Score MACO DL50 (mg)	Score MACO PDE (mg)	Score MACO 10 ppm (mg)	MACO retenue (mg)
N-(3-AMINOPROPYL)-N-DODÉCYLPROPANE-1,3-DIAMINE	300	10,50	20,00	1000	948	333 333	12450	3500,00	6666660,00	124500,0	3500,00
N-(3-AMINOPROPYL)-N-DODÉCYLPROPANE-1,3-DIAMINE	300	10,50	20,00	1000	8531	13 333	2084	140,00	266660,00	20840,0	140,00
N-(3-AMINOPROPYL)-N-DODÉCYLPROPANE-1,3-DIAMINE	300	10,50	20,00	1000	8550	416 667	2000	4375,00	8333333,33	20000,0	4375,00
N-(3-AMINOPROPYL)-N-DODÉCYLPROPANE-1,3-DIAMINE	300	10,50	20,00	1000	8610	133 333	4460	1400,00	2666666,67	44600,0	1400,00
N-(3-AMINOPROPYL)-N-DODÉCYLPROPANE-1,3-DIAMINE	300	10,50	20,00	1000	9005	125 000	5000	1312,50	2500000,00	50000,0	1312,50
N-(3-AMINOPROPYL)-N-DODÉCYLPROPANE-1,3-DIAMINE	300	10,50	20,00	100	9006	75 000	6300	7875,00	1500000,00	63000,0	7875,00
N-(3-AMINOPROPYL)-N-DODÉCYLPROPANE-1,3-DIAMINE	300	10,50	20,00	1000	9010	166 667	5500	1750,00	3333333,33	55000,0	1750,00
N-(3-AMINOPROPYL)-N-DODÉCYLPROPANE-1,3-DIAMINE	300	10,50	20,00	1000	9025	300 000	3810	3150,00	6000000,00	38100,0	3150,00
N-(3-AMINOPROPYL)-N-DODÉCYLPROPANE-1,3-DIAMINE	300	10,50	20,00	1000	9037	300 000	10440	3150,00	6000000,00	104400,0	3150,00

## Annexe VI : Plan de prélèvements de l'équipement SGC2

Ligne de conditionnement primaire SGC2	Type de surface	Visuel 	Prélèvements en fin de nettoyage					
			Microbiologie			Chimie		
			Écouvillons 	Boite Contact 	Eau résiduelle 	Eau résiduelle 		Écouvillons COT 
			Traceur	Détergent				
<b>Eau de rinçage – Ligne retour NEP</b>								
Retour NEP 2.2	Inox 316 L + EPDM	X			MER1 Phase 1	CER1 Phase 1	CER 2 Phase 1	
<b>Canalisations de transfert depuis S22/S23 et Bag In Box vers trémie d'alimentation</b>								
Entrée produit pompe PT25	Inox 316L	X						CEC 1
Sortie produit pompe PT25		X						CEC 2
Entrée produit pompe Bag in Box		X						CEC 3
Sortie produit pompe Bag In Box		X						CEC 4
<b>Trémie d'alimentation</b>								
Lèche paroi arrivée produit trémie (extérieur)	Inox 316L	X						CEC 5
Piquage sonde de niveau dôme trémie		X	MEC 1					
Descente boule de lavage 1 trémie		X						CEC 6
Descente boule de lavage 2 trémie		X	MEC 2					
Niveau haut de remplissage paroi trémie		X						CEC 7
Paroi latérale trémie		X		MBC1				
Sonde de niveau paroi trémie		X						CEC 8
Pales turbine		X						CEC 9
Axe turbine		X						CEC 10
Sonde de température fond trémie		X						CEC 11
<b>Remplisseuse</b>								
Seringue n°1	Inox 316L	X						CEC 12
Seringue n°10		X						CEC 13
Rampes dosage n°5	EPDM	X						CEC 14
Rampes dosage n°6		X						CEC 15
Bec 3	Inox 316L	X	MEC 3					
Bec 8		X	MEC 4					

## Annexe VII : Analyse de risque du procédé de NEP de la SGC2

Paramètre TACT de l'étape de nettoyage	Niveau d'automatisation	Cotation	Impact sur l'efficacité du nettoyage	Cotation	Niveau de contrôle	Cotation	Score
<b>1<sup>ère</sup> étape : pré-nettoyage à l'ECP</b>							
Température	Automatique	1	Impact mineur	2	Alarme et monitoring	1	2
Action mécanique	Automatique	1	Impact mineur	2	Alarme et monitoring	1	2
Concentration	N/A						
Temps	Automatique	1	Impact mineur	2	Alarme et monitoring	1	2
<b>2<sup>ème</sup> étape : lavage/désinfection avec le détergent D</b>							
Température	Automatique	1	Impact majeur	3	Alarme et monitoring	1	3
Action mécanique	Automatique	1	Impact majeur	3	Alarme et monitoring	1	3
Concentration	Automatique	1	Impact majeur	3	Alarme et monitoring	1	3
Temps	Automatique	1	Impact majeur	3	Alarme et monitoring	1	3
<b>3<sup>ème</sup> étape : rinçage intermédiaire à l'EF</b>							
Température	Automatique	1	Impact mineur	2	Alarme et monitoring	1	2
Action mécanique	Automatique	1	Impact majeur	3	Alarme et monitoring	1	3
Conductivité	Automatique	1	Impact majeur	3	Alarme et monitoring	1	3
Temps	Automatique	1	Impact majeur	3	Alarme et monitoring	1	3
<b>4<sup>ème</sup> étape : rinçage final à l'EPU</b>							
Température	Automatique	1	Impact mineur	2	Alarme et monitoring	1	2
Action mécanique	Automatique	1	Impact mineur	2	Alarme et monitoring	1	2
Conductivité	Automatique	1	Impact majeur	3	Alarme et monitoring	1	3
Temps	Automatique	1	Impact mineur	2	Alarme et monitoring	1	2

N° d'identification :

**TITRE**

**STRATEGIE DE VALIDATION DE PROCEDES DE NETTOYAGE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : ÉVOLUTION DE L'ANNEXE 15 DES BPF, INTRODUCTION DE LA NOTION DE PDE ET GESTION DE LA TRANSITION SUR UN SITE DE PRODUCTION DE MEDICAMENTS LIQUIDES NON STERILES**

**Thèse soutenue le**

25 Janvier 2019

**Par**

LECLERC Julien

**RESUME :**

Un des éléments clés de la lutte contre la contamination croisée est la validation du nettoyage : il s'agit de « démontrer, de manière scientifique et documentée, l'efficacité et la reproductibilité » d'un procédé de nettoyage assurant ainsi la garantie d'un médicament de qualité sûr et efficace pour le patient dans le cas de son utilisation.

En Décembre 2015, le chapitre « Validation de Nettoyage » de l'Annexe 15 « Qualification / Validation » a été modifié et a entraîné une profonde remise en question de la part des industriels dans leur stratégie de validation de nettoyage suite à la mise en place de limites d'acceptation basées sur la santé du patient via la donnée PDE.

La première partie de cette thèse présente les différentes sources de contamination dans l'industrie pharmaceutique et les moyens de luttés préventifs et correctifs associés.

Ensuite, la seconde partie aborde le cadre réglementaire et l'évolution des exigences de l'Annexe 15 des BPF/GMP dans la partie « Validation de nettoyage » avec plus particulièrement l'intégration de la donnée PDE basée sur une évaluation toxicologique.

La démarche globale de stratégie de validation de nettoyage est également décrite, avec notamment l'intégration des données toxicologiques PDE dans le calcul des limites d'acceptation des résidus chimiques.

Enfin, la dernière partie présente un exemple pratique de mise en place d'une validation de nettoyage selon les nouvelles exigences de l'Annexe 15 des BPF/GMP sur le site de production d'Unither Liquid Manufacturing à Colomiers, site spécialisé dans la fabrication de médicaments liquides non stériles sous formes d'unidoses ou multidoses.

**MOTS CLES :**

Validation – Nettoyage – Maitrise – Contamination – Analyse du risque – Critère d'acceptation - PDE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Marie PORET	Unither Liquid Manufacturing	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

<u>Thèmes</u>	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
---------------	--	---

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25/01/2019

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

Présenté par : LECLERC Julien

Sujet : STRATEGIE DE VALIDATION DE PROCEDES DE NETTOYAGE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : ÉVOLUTION DE L'ANNEXE 15 DES BPF, INTRODUCTION DE LA NOTION DE PDE ET GESTION DE LA TRANSITION SUR UN SITE DE PRODUCTION DE MEDICAMENTS LIQUIDES NON STERILES

Jury :

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges :

Mme. Marie PORET, Pharmacien Libérateur d lots, Unither Liquid Manufacturing Colomiers

M. Pierre WOURMS, Pharmacien Chef de Service, Centre Hospitalier de Saint-Nicolas de Port

M. Jean-Louis MERLIN, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier Institut de Cancérologie de Lorraine

Vu,

Nancy, le 20/12/2018

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

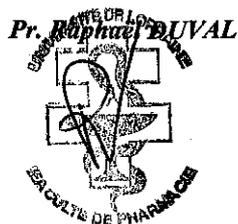
M. P. MAINCENT

M.<sup>me</sup> PORET Marie



Vu et approuvé,

Nancy, le 7.01.2019

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le

10 JAN. 2019

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 10591