

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2004

THESE n°

T H E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 19 mai 2004

par

M. BAILLY Jérôme

Né le 2 janvier 1979

A Lyon

STRATEGIE DE VALIDATION NETTOYAGE
EN INDUSTRIE CHIMIQUE ET PHARMACEUTIQUE

JURY

M. BADOR René, Professeur

Mme. GOUDABLE Joëlle, Maître de Conférences

Mle CONDEMINE Aurélie, Docteur en Pharmacie

Mme ROBERT-BLOUET Laure, Expert en Validation

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	M. le Pr. Domitien DEBOUZIE
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. le Pr. Robert GARRONE
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. le Pr. Jean-François MORNEX
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Pr. Guy ANNAT
Secrétaire Général	M. Jean-Pascal BONHOTAL

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon RTH Laennec	Directeur : M. le Pr. Denis VITAL-DURAND
UFR de Médecine Lyon Grange Blanche	Directeur : M. le Pr. Xavier MARTIN
UFR de Médecine Lyon Nord	Directeur : M. le Pr. François MAUGUIERE
UFR de Médecine Lyon Sud	Directeur : M. le Pr. François-Noël GILLY
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : M. le Pr. François LOCHER
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Olivier ROBIN
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. le Pr. Lionel COLLET
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. le Pr. Pierre FARGE

SCIENCES

UFR de Biologie	Directeur : M. le Pr. Hubert PINON
UFR de Chimie et Biochimie	Directeur : M. le Pr. Jean-Pierre SCHARFF
UFR de Mathématiques	Directeur : M. le Pr. Marc CHAMARIE
UFR de Physique	Directeur : M. le Pr. Jean-Louis VIALLE
UFR Sciences de la Terre	Directeur : M. le Pr. Pierre HANTZPERGUE
Département 1er cycle Sciences	Directeur : M. Jean-Claude DUPLAN
Observatoire de Lyon	Directeur : M. le Pr. Roland BACON

SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR de Génie Electrique et des Procédés	Directeur : M. le Pr. André BRIGUET
UFR d'Informatique	Directeur : M. le Pr. Marcel EGEA
UFR de Mécanique	Directeur : M. le Pr. Hamda BEN HADID
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. le Pr. Raphaël MASSARELLI
Institut des Sciences et Techniques de l'Ingenieur de Lyon (ISTIL)	Directeur : M. le Pr. Jean-Pierre PUAUX
I.U.T. A	Directeur : M. le Pr. Michel ODIN
I.U.T. B	Directeur : M. le Pr. Gilbert MAREST
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. le Pr. Daniel SERANT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

Doyen : Monsieur le Professeur F. LOCHER

Directeurs Adjoints : Madame B. ASTIER (MCU) – Madame J. BARDON (MCU)

Directeur Administratif : Madame D. GARDETTE

LISTE DES SOUS COMPOSANTES DE L'ISPB DEPARTEMENTS ET LABORATOIRES

- **LABORATOIRE DE BIOCHIMIE CLINIQUE**
Monsieur Michel BOUCHERAT (Pr)
Madame Chantal PERRIER (MCU)
Monsieur Henri PERRIER (MCU - HDR)

- **LABORATOIRE DE BIOCHIMIE**
Monsieur Alain PUISIEUX (Pr)
Monsieur Bernard CLAUSTRE (MCU)
Madame Caroline LALLE (MCU)
Monsieur Bruno MATHIAN (MCU - HDR)

- **DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, MICROBIOLOGIE, MYCOLOGIE**
 - **LABORATOIRE DE BIOLOGIE CELLULAIRE**
Monsieur Pierre PERNIN (Pr)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU)
 - **LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Brigitte DURAND (MCU)
 - **LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE**
Monsieur Jacques BIENVENU (Pr)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
 - **LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE MICROBIOLOGIE**
Monsieur Jean FRENEY (Pr)
Madame Janine ANDRE (MCU - HDR)
Madame Marie-Andrée MAZOYER (MCU - HDR)
Madame Florence MORFIN (MCU)
 - **LABORATOIRE DE MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES :**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Arnaud CARLOTTI (MCU - HDR - en délégation)
Monsieur Frédéric LAURENT (MCU)
Madame Monique PORTE (MCU - HDR)

- **LABORATOIRE DES BIOMATERIAUX ET DES DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)

- **LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE DE BIOPHYSIQUE**
Monsieur René BADOR (Pr)
Monsieur Richard COHEN (MCU - HDR)
Monsieur Henri DECHAUD (MCU - HDR)
Monsieur Gérard GALY (MCU - HDR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur Gérard VILLE (MCU - HDR)

- **DEPARTEMENT DE BOTANIQUE, PHARMACOGNOSIE, HOMEOPATHIE**
 - **LABORATOIRE DE BOTANIQUE ET HOMEOPATHIE**
Monsieur Jean RAYNAUD (Pr)
Madame Nicole PICHON-PRUM (MCU - HDR)
Madame Arlette PROLIAC (MCU - HDR)
Monsieur Joël REYNAUD (MCU - HDR)
 - **LABORATOIRE DE PHARMACOGNOSIE**
Monsieur Jean RAYNAUD (Pr)
Madame Annie CHABOUD (MCU - HDR)
Monsieur David GUILLET (MCU)

- **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE DE LA FORMATION COMMUNE DE BASE DES ETUDES DE PHARMACIE**
 - **LABORATOIRE DE CHIMIE ANALYTIQUE**
Monsieur Jean-François SABOT (Pr)
Monsieur Alain BANNIER (MCU)
Monsieur Philippe BERNARD (MCU)
Monsieur Daniel DERUAZ (MCU - HDR)
Monsieur Jérôme GUITTON (MCU - HDR)
Monsieur Bruno RIBON (MCU - HDR)
Monsieur Luc ZIMMER (MCU - HDR)
Monsieur Pierre TOULHOAT (PAST)

 - **LABORATOIRE DE CHIMIE PHYSIQUE ET MODELISATION MOLECULAIRE**
Madame Monique DOMARD (Pr)
Monsieur Raphaël TERREUX (MCU)
Mademoiselle Delphine CHAILLOU (ATER)

- **LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Monsieur Félix PAUTET (MCU - HDR)
Monsieur Abbass TALEB (ATER)

- **LABORATOIRE DE CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Madame Joëlle PARIS (Pr)
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Sylvie RADIX (ATER)
Madame Muriel COMPAIN-BATISSOU (ATER)

- **LABORATOIRE DE DERMOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE**
Madame Marie-France BOBIN (MCU - HDR)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU)

- **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE**
 - **LABORATOIRE DE PSYCHOPHARMACOLOGIE BIOLOGIQUE**
Madame Geneviève CHAMBA (Pr)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)

- **LABORATOIRE PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE**
Monsieur Jacques LEGHEAND (MCU - HDR)
Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)
Madame Gisèle SOGNO-BAUGUIL (Pr PAST)
Monsieur Olivier CATALA (MCU PAST)

- **LABORATOIRE DE NEUROPHARMACOLOGIE ET NEUROCHIMIE**
Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)

- **LABORATOIRE DE GENETIQUE MOLECULAIRE HUMAINE**
Monsieur Antoon VANDENBERGHE (Pr)
Madame Angélique MULARONI (MCU)

- **LABORATOIRE D'INFORMATIQUE APPLIQUEE AUX SYSTEMES FINALISES**
Monsieur Christian PAULTRE (Pr)
Monsieur André FAURE (MCU - HDR)
Madame Chantal NEMOZ (MCU - HDR)
Madame Samira KHENNICHE (ATER)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE**
Monsieur Jacques BIENVENU (Pr)
Madame Anick ROBIN (MCU - HDR)

- **DEPARTEMENT DE PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE ET ORGANISATION ANIMALE**
Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)
Madame Marie-Elisabeth SARCIRON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Monsieur Philippe LAWTON (MCU)

- **DEPARTEMENT DE PHARMACIE CLINIQUE, DE PHARMACOCINETIQUE ET D'EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (Pr)
Madame Magali BOLON (MCU)
Monsieur Michel TOD (PAST)

- **LABORATOIRE DE PHARMACIE GALENIQUE INDUSTRIELLE**
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Vincent FAIVRE (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - HDR)

- **LABORATOIRE DE GENIE PHARMACOTECHNIQUE ET BIOGALENIQUE**
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Stéphanie BRIANCON (MCU - HDR)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)
Madame Samira NEDJADI (ATER)

- **DEPARTEMENT DE PHYSIOLOGIE ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**
Monsieur Jean SASSARD (Pr)
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Monsieur Alain BATAILLARD (MCU - HDR)
Madame Nicole BERNARD (MCU - HDR)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR.)

- **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE QUALITOLOGIE - MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Hélène HERILIER-JOUVAL (MCU - HDR)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Gérard EHRSTEIN (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE ET HYGIENE INDUSTRIELLE**
Monsieur Paul CHAMBON (Pr)
Madame Ren e CHAMBON (MCU - HDR)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **DEPARTEMENT PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**
 - **SERVICE DE DROIT ET ECONOMIE DE LA SANTE**
Monsieur François LOCHER (Pr)
Monsieur Hans-Martin SP ATH (MCU)
Mademoiselle Valérie SIRANYAN (ATER)
 - **LABORATOIRE DE SANTE PUBLIQUE**
Madame Joëlle GOUDABLE (MCU - HDR)
Monsieur Dominique TREPO (MCU - HDR)
 - **CENTRE DE DOCUMENTATION PHARMACEUTIQUE**
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

MCU – HDR : Maître de Conférences des Universités Habilit e   Diriger des Recherches

REMERCIEMENTS

A Notre Président de Thèse,

Monsieur R. BADOR

Professeur de Physique à la Faculté de Pharmacie de Lyon,

Pour l'honneur que vous nous faites en présidant cette thèse.

Soyez assuré de notre respectueuse considération.

A

Madame L. ROBERT-BLOUET

Expert en validation au sein du Laboratoire Pierre Fabre – Plantes et Industries,

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance pour votre disponibilité et ma sincère admiration pour votre compétence.

Madame J. GOUDABLE

Maître de conférence en Santé Publique à la Faculté de Pharmacie de Lyon,

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

Mademoiselle A. CONDEMINE

Chef de projet validation au sein du laboratoire Schering-Plough,

Pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Soyez assurée de notre sincère gratitude.

Mes remerciements vont également à :

René,

Merci de m'avoir guidé et fait confiance durant ces nombreuses années passées à la Faculté, et plus particulièrement dans ce microcosme qu'est la filière Pharmacien-Ingénieur. Je te remercie pour ta patience, tes judicieux conseils, ainsi que ton dévouement envers cette filière. Tu as fait en sorte que je ne m'éloigne pas trop des études et tu étais là pour me recadrer quand trop souvent cela était nécessaire. Je suis la preuve que même un intermittent du spectacle peut être pharmacien et ingénieur.

Laure,

Ces six mois passés en ta charmante compagnie resteront sans doute comme le point de départ de mon insertion dans le monde professionnel. Merci de m'avoir accueilli au sein de ton « équipe » et de m'avoir fait entièrement confiance. Ta disponibilité, tes précieux conseils, et ta bonne humeur ont fait de ce travail réalisé un moment aussi agréable que formateur.

L'expérience de côté ; ta patience, ton humour, l'homéopathie et le chocolat côte d'or resteront les points forts de ce stage.

Joëlle,

Il est vrai que la thèse donne un bon bonus. Espérons que celui-ci me servira dans la réussite de ma carrière professionnelle. Je crois que si tu ne m'avais pas littéralement « viré » de ton cours en deuxième année, nos rapports seraient différents actuellement. Ces six mois passés entre brioches pralines, café, gaz du sang et tests de glycémie auront fait de ma 5^{ème} année hospitalo-universitaire une expérience unique. Je te remercie particulièrement pour avoir toujours été présente à mes côtés, et ce aussi bien en France qu'Outre-atlantique.

Aurélie,

Ta présence au sein de ce jury est la preuve de la grande union et fraternité entre pharmaciens, surtout qu'en ceux-ci sont ingénieurs ! Les moments partagés en ton agréable compagnie resteront d'impérissables souvenirs de faculté. J'espère pouvoir un jour travailler à tes côtés et te prouver que je ne suis pas simplement animateur GO « Club Med »

Je tiens également à remercier :

Madame GUY,

La voix de la Sagesse.

Marie si tu n'étais pas là, comment j'existerais ?

Il n'y a pas de termes assez forts pour décrire le profond respect et l'admiration que je te porte. Toi aussi, tu fais partie de ces personnes qui ont croisé mon chemin et m'ont soutenu durant toutes ces années d'étudiant. Merci pour tout ce que tu as fait, merci pour tout ce que tu es, tout simplement merci.

Jocelyne ,

Si ce jour de mai 1998 tu ne t'étais pas trouvé au secrétariat, je crois que je ne me trouverais pas là où je suis actuellement. Ton réconfort après cet incident m'a redonné la volonté de réussir. C'est me semble-t-il depuis ce jour précis, que j'envisage les examens différemment. Et puis comme tu me l'as si bien dit « Mais voyons, ça arrive chaque année. Tu penses bien que ce n'est pas pour cela que tu ne vas pas réussir ! » Trouve dans ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Denise,

Si l'ensemble de l'administration était comme toi, la faculté serait nettement différente. Il y a peu de personnes aussi disponibles et attentionnées. Je te remercie sincèrement pour nous avoir fait découvrir un aspect différent de la faculté. Merci de m'avoir facilité les formalités administratives depuis la France ou l'Etranger. Je t'en suis profondément reconnaissant.

A Amélie, Delphine, Céline, Sébastien et Alexandre,

Cette année de bonheur partagée au sein de l'amicale restera comme un immuable souvenir. Je vous suis profondément reconnaissant pour votre patience. La conjugaison de vos talents a eu raison de toutes les critiques. Je vous souhaite le meilleur pour votre avenir professionnel et personnel.

Karine et Florent,

La découverte d'un nouvel horizon en votre compagnie fut des plus exquise. Ces instants magiques partagés sur Transisland demeureront à jamais gravés dans ma

mémoire, tout comme cette fabuleuse soirée passée à rédiger notre devoir de phénomènes d'échange en compagnie de notre amie Sauterne. Karine, nous te remercions sincèrement avec Florent d'avoir su préserver l'un de nos cinq sens : le goût ! Enfin n'oublions jamais que « Poly, si tu dors t'es mort ! »

Antoine, Anne Sophie, Estelle, Edouard, François, Michaël, Nicolas, Séverine... tous mes amis de la **promotion Antoine Boulier**, ainsi qu'à ceux qui en ont fait parti : « les gens de passage », sans oublier **Aline**

Ces merveilleux moments vécus ensemble, avec un groupement –OH ou non, ne sont que les prémices de ceux qu'ils nous restent encore à partager. Nous avons eu raison de dépenser notre énergie ailleurs, plutôt que de s'évertuer à la dépenser pour atteindre la tête des classements. Notre force réside dans notre grande capacité à travailler dans l'urgence. Restons solidaires, comme nous l'avons si bien été durant les examens !
Considérez ce travail comme une nouvelle occasion de s'en coller une.

A mes amis Médecins,

Je conçois que vous ayez choisis la facilité, ce n'est pas offert à tout le monde d'être Pharmacien. Santé !

Au **Lanterne**, et ses occupants

Tu seras toujours cette lumière nous guidant à travers les sombres chemins. Tu es source de vie et de réconfort. Toi seul sais désaltérer le pèlerin assoiffé.

Sans oublier...

Mes Parents,

Considérez ce travail comme le symbole de l'aboutissement de mes études et mon départ dans la vie.

Soyez assurés de ma profonde reconnaissance pour tout l'amour que vous m'avez donné.

Conçu un soir de tempête, j'en demeure marqué à vie.

Ma sœur,

La photographie est un fabuleux métier. Puisses-tu exprimer tout ton art et ton intelligence à travers les images. Si ton frère avait le poids des mots, tu aurais le choc des photos.

Merci d'avoir toujours été présente à mes côtés. Sans toi, j'aurais été le chouchou de papa et maman.

Que ce travail soit néanmoins la preuve de toute mon affection.

Je dédie cette thèse

A mes amis,

A ma famille,

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	13
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	17
ABREVIATIONS.....	20
INTRODUCTION.....	22
PREMIERE PARTIE : CONTEXTE	25
1 VALIDATION ET QUALITE	27
1.1 <i>Notion de qualité</i>	27
1.2 <i>Le système d'Assurance Qualité</i>	27
1.3 <i>Maîtrise de la qualité</i>	28
2 VALIDATION ET REGLEMENTATION	30
2.1 <i>Historique</i>	30
2.2 <i>Guides et textes réglementaires</i>	31
2.2.1 Guides nationaux des BPF.....	31
2.2.2 Le Guide BPF britannique	31
2.2.3 Le Guide européen.....	32
2.2.4 Guide américain.....	32
2.3 <i>Harmonisation</i>	35
3 PLACE DE LA VALIDATION NETTOYAGE.....	37
4 QUALIFICATION DU MATERIEL.....	39
4.1 <i>Qualification du Design</i>	39
4.2 <i>Qualification d'Installation</i>	40
4.3 <i>Qualification des Opérations</i>	40
4.4 <i>Qualification des Performances</i>	40
DEUXIEME PARTIE : LE NETTOYAGE.....	42
1 CONTAMINATION.....	44
1.1 <i>Classification suivant la source</i>	44
1.2 <i>Classification suivant la nature</i>	44
2 LUTTE CONTRE LA CONTAMINATION	47
2.1 <i>Traitement préventif</i>	47
2.1.1 Etablir des barrières anti-contamination autour de l'activité protégée	47
2.1.2 Limiter la génération de contaminants par l'activité elle-même	48
2.1.3 Organiser les flux de matières et personnels.....	48
2.2 <i>Traitement curatif</i>	48
3 PRINCIPE	50
3.1 <i>Mécanisme</i>	50
3.1.1 Le mouillage.....	51
3.1.2 Déplacement de la souillure.....	52
3.1.3 Maintien de la souillure à l'écart de la surface.....	52

3.2	<i>Modélisation du nettoyage</i>	52
3.3	<i>Paramètres influençant le nettoyage</i>	53
3.3.1	Nature et type de souillure	53
3.3.2	Nature de la surface	54
3.4	<i>Paramètres de la méthode de nettoyage</i>	55
4	DETERGENTS ET NETTOYAGE	58
4.1	<i>Composition des détergents</i>	58
4.1.1	Amphiphile	59
4.1.2	Tensioactif vs Surfactif	60
4.1.3	Classification des surfactifs	61
4.2	<i>Classification des détergents</i>	61
4.2.1	Les détergents alcalins	62
4.2.2	Les détergents acides	62
4.3	<i>Choix d'un détergent</i>	63
5	METHODES DE NETTOYAGE	64
5.1	<i>Nettoyage manuel</i>	64
5.2	<i>Nettoyage semi-automatique</i>	64
5.3	<i>Nettoyage automatique</i>	65
5.4	<i>Comparaison</i>	65
6	SYSTEME DOCUMENTAIRE	67
6.1	<i>Les procédures de nettoyage</i>	67
6.1.1	Définition.....	67
6.1.2	Contenu.....	67
6.2	<i>Fiches de suivis</i>	68
6.2.1	Définition.....	68
6.2.2	Contenu.....	68
6.3	<i>Autres documents relatifs au nettoyage</i>	69
7	DEROULEMENT D'UN NETTOYAGE	70
	TROISIEME PARTIE : VALIDATION DU NETTOYAGE	73
1	POLITIQUE DE VALIDATION NETTOYAGE.....	76
1.1	<i>Différents types de validation</i>	76
1.1.1	La validation prospective	76
1.1.2	La validation concurrentielle	76
1.1.3	La validation rétrospective.....	76
1.2	<i>Choix de la politique</i>	77
1.3	<i>Acteurs de la validation nettoyage</i>	78
2	PREREQUIS	81
2.1	<i>Qualification du matériel</i>	81
2.2	<i>Méthodes d'analyses</i>	81
2.3	<i>Procédure de nettoyage</i>	82
3	STRATEGIE DE VALIDATION	84

3.1	<i>Matrice Equipement(s) / Produit(s)</i>	84
3.1.1	Regroupement des produits ou « worst case »	85
3.1.2	Regroupement des matériels « similarité »	86
3.1.3	Avantages et limites des méthodes de groupage	88
3.1.4	Groupage et base de données	88
3.2	<i>Critères d'acceptation</i>	89
3.2.1	Critère du millième	90
3.2.2	Critère 10 ppm	91
3.2.3	Critère visuel.....	91
3.2.4	Discussion.....	92
3.2.5	Stratégie proposée.....	92
3.3	<i>Criticité du matériel</i>	95
3.4	<i>Plan d'échantillonnage</i>	98
3.4.1	Méthode d'échantillonnage.....	98
3.4.2	Méthode analytique.....	102
3.4.3	Taux de recouvrement	104
3.5	<i>Détergent</i>	106
3.6	<i>Validité du nettoyage</i>	107
3.6.1	Temps de latence entre la fin de la production et le début du nettoyage	108
3.6.2	Temps de latence entre la fin du nettoyage et le début de la production	109
3.7	<i>Maintien de l'état validé</i>	110
3.7.1	Revalidation.....	111
3.7.2	Nouveau produit	113
3.8	<i>Surveillance d'un procédé de nettoyage validé</i>	115
3.8.1	Paramètres	115
3.8.2	Inspection Visuelle.	116
4	SYSTEME DOCUMENTAIRE	118
4.1	<i>Le plan de validation</i>	118
4.2	<i>Le protocole de validation</i>	119
4.3	<i>Les fiches d'échantillonnage</i>	119
4.4	<i>Le rapport de validation</i>	119
5	AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA VALIDATION NETTOYAGE.....	120
	CONCLUSIONS GENERALES	121
	BIBLIOGRAPHIE	125

**LISTE DES
FIGURES ET TABLEAUX**

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Concept de qualité totale.....	28
Figure 2 :	Concept d'harmonisation	36
Figure 3 :	Structure de la validation	37
Figure 4 :	Qualification du matériel	39
Figure 5 :	Lutte contre la contamination	49
Figure 6 :	Mécanisme d'élimination des souillures.....	51
Figure 7 :	Classification des souillures.....	54
Figure 8 :	Cercle de Sinner	56
Figure 9 :	Composition d'un détergent.....	59
Figure 10 :	Choix d'un détergent.....	63
Figure 11 :	Déroulement d'un nettoyage.....	70
Figure 12 :	Schéma de synthèse de la conception d'une procédure de nettoyage.....	72
Figure 13 :	Approche systématique de la validation nettoyage.....	75
Figure 14 :	Technique d'essuyage au swab	100
Figure 15 :	Stratégie pour l'introduction d'un nouveau produit.....	114

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Efficacité du nettoyage en fonction de la nature de la surface.....	55
Tableau 2 : Comparaison des différents types de nettoyage.....	65
Tableau 3 : Matrice Equipements - Produits.....	84
Tableau 4 : Matrice Equipements - Produits avec groupage produit.....	86
Tableau 5 : Matrice Equipements - Produits avec groupage matériel	87
Tableau 6 : Avantages et limites des méthodes de groupage	88
Tableau 7 : Critères d'acceptation dans le cadre d'une politique de nettoyage.....	93
Tableau 8 : Classement de criticité nettoyage et accumulation	96
Tableau 9 : Détermination de la criticité globale.....	97
Tableau 10 : Caractéristiques des différentes méthodes analytiques.....	103
Tableau 11 : Avantages et inconvénients des méthodes analytiques.....	104
Tableau 12 : Avantages et inconvénients de la validation	120

ABBREVIATIONS

AFNOR : Association Française de Normalisation
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AQ : Assurance Qualité
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CCM : Chromatographie sur Couche Mince
CIP : Clean in Place (équivalent à NEP)
CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse
FDA : Food and Drug Administration
GMP : Good Manufacturing Practices
HPLC : High Performance Liquid Chromatography
ICH : International Conference of Harmonization
LD : Limite de Détection
LQ : Limite de Quantification
MACO : Maximum Allowable Carry Over
MCA : Medicines Control Agency
MHLW : Ministry of Health, Labour and Welfare
NEP : Nettoyage en Place
ppb : partie par billion
ppm : partie par million
ppt : partie par trillion
QD : Qualification du Design
QI : Qualification d'Installation
QO : Qualification d'Opération
QP : Qualification des Performances
TOC : Total Organic Carbon
USP : United States Pharmacopeia
UV : Ultra Violet
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

« Validation : Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés »

BPF BO n°98/5 bis

« Valider un procédé de nettoyage, c'est démontrer de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans des conditions préétablies une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée, ceci de manière reproductible »

Commission SFSTP, Validation du nettoyage, 1996

La maîtrise des procédés de fabrication des principes actifs de l'industrie pharmaceutique exige une rigueur croissante pour fournir des produits toujours plus purs. Tout risque de contamination croisée doit être connu, reconnu et maîtrisé. Le nettoyage occupe une position clé dans la lutte contre les risques de contamination croisée : chimiques, microbiologiques et particulières des médicaments. Il est, par conséquent, garant de la qualité du produit fabriqué.

Il est primordial pour l'entreprise d'optimiser ses propres procédés de nettoyage, et ce aussi bien au niveau de la conception des procédures que dans leur application. Tout procédé de nettoyage non maîtrisé entraîne inévitablement une augmentation des coûts de production.

Comment concevoir une procédure de nettoyage de manière rationnelle, permettant non seulement de maîtriser la qualité du produit fini, mais également de mieux connaître les équipements et d'anticiper les éventuels problèmes pouvant subvenir ?

De plus, comme toute autre processus pharmaceutique, l'opération de nettoyage, qu'elle concerne les locaux, installations ou équipements, doit faire l'objet d'une validation, dans le cadre d'une politique d'assurance qualité, et ce conformément aux exigences réglementaires nationales, européennes et mondiales de plus en plus strictes.

Quelle est alors la meilleure façon d'approcher la validation du nettoyage et quels sont les points critiques à considérer afin d'aboutir à la réussite ?

La finalité de ce travail est de tenter de répondre à ces interrogations et d'essayer de proposer une stratégie globale, applicable sur l'ensemble des sites de production.

Cette stratégie devra être basée sur les contraintes de la réglementation et la compréhension du procédé de nettoyage, afin d'appréhender dans les meilleures conditions possibles, la mise en place d'une validation.

PREMIERE PARTIE :
CONTEXTE

Très souvent et encore trop souvent, la validation et en particulier la validation du nettoyage est assez mal vécue par les industries pharmaceutiques et chimiques. A l'inverse, le nettoyage, vaste terme pouvant être associé à celui de qualité, semblerait être le meilleur ami des inspecteurs AFSSAPS ou FDA. Cette supputation faite, il est ainsi plus aisé de comprendre pourquoi le monde pharmaceutique et chimique interprète, à priori, les termes validation et nettoyage, de façon si sombre.

Il serait préférable d'y voir apparaître une lueur d'espoir et d'amélioration du contrôle des procédés, dans l'association des termes validation et nettoyage.

Une meilleure connaissance du procédé ne peut qu'engendrer une meilleure maîtrise de celui ci, et par voie de conséquence, une productivité accrue.

Valider c'est avant tout maîtriser.

A tort et pendant fort longtemps, le nettoyage a été dissocié du procédé de fabrication et considéré comme moins important que le reste du procédé.

Le constat suivant montre comment, encore trop souvent, les industries chimiques et pharmaceutiques, considèrent le nettoyage [1] :

- Utilisation du mot « ménage » au lieu de nettoyage
- Qualité à atteindre non définie dans les procédures
- Sols des ateliers qui collent
- Résidus de détergent après nettoyage
- Matériel non dédié par zone pour le nettoyage
- Propreté insuffisante des bacs de lavage
- Formation et motivation des opérateurs pour les tâches de nettoyage insuffisantes voire inexistantes

Ce constat dressé, l'impact du nettoyage sur la qualité produit paraît évident.

Afin de mieux cerner les objectifs et les impacts de la validation du nettoyage dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, il convient de préciser dans quels cadres cette validation s'inscrit et surtout les personnes ou les systèmes qui la contrôlent.

1 VALIDATION ET QUALITÉ

1.1 NOTION DE QUALITE

La Qualité est définie par l'AFNOR (Association Française de Normalisation) comme étant « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins explicites ou implicites d'un client ou des utilisateurs ».

Ce concept général s'applique à tous les secteurs d'activité et concourt au satisfecit du consommateur ou du patient.

Appliquée au domaine pharmaceutique, cette notion équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments. Chaque entreprise pharmaceutique se doit donc de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise. Le patient est ainsi assuré de la qualité, à défaut d'être assuré par la qualité.

Ce système ainsi mis en place couvre toutes les phases de développement du médicament : de sa conception à sa commercialisation.

Le maintien de la qualité des produits pharmaceutiques exige, entre autre :

- L'assurance du parfait état de propreté du matériel susceptible d'être en contact avec les produits durant le cycle de production
- La prévention des contaminations croisées

Rappelons que pour la FDA [2] « la validation représente pour une société une mesure de la compréhension qu'elle possède de son propre procédé et à le maintenir sous contrôle ».

1.2 LE SYSTEME D'ASSURANCE QUALITE

Au sens général, pour assurer le maintien de la Qualité, l'Assurance Qualité peut se résumer en une démarche qui tend vers le zéro défaut ou Qualité totale.

Cette démarche **prévient l'erreur ou le défaut**, plutôt que d'avoir à le constater à posteriori.

Selon le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), l'Assurance Qualité est définie comme « un large concept qui couvre tout ce qui, individuellement et collectivement, peut influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. »

Le contrôle final de la production ne suffit pas pour garantir sa qualité.

Cette constatation a donné naissance au concept de « **Qualité totale** » [3]:

$$\begin{array}{l} \text{Assurance Qualité} \\ \text{(mesures préventives)} \\ + \\ \text{Contrôle qualité} \\ \text{(mesures des actions passées)} \end{array} = \text{Zéro Défaut}$$

Figure 1 : Concept de qualité totale

Par ce biais, le champ d'application du système d'AQ s'est élargi à la recherche, au développement, à la distribution, à l'approvisionnement et à la sous-traitance.

Au niveau de la production, le découpage du procédé en étapes de fabrication avec des contrôles systématiques en cours de production permet d'aboutir à une plus grande sûreté quant à la qualité du médicament.

Le nettoyage doit être considéré comme partie intégrante du procédé de fabrication puisqu'il s'agit d'une étape indispensable qui se trouve à la fin de la fabrication d'un lot et au début de celle du lot suivant. De plus, son rôle étant de rendre le matériel de production propre, il contribue à la qualité du produit final. Il sera donc couvert par l'AQ qui devra s'assurer de son efficacité et de sa reproductibilité à travers sa validation.

1.3 MAITRISE DE LA QUALITE

La maîtrise de la qualité passe par l'observance de la règle dite des 5M qui vise à garantir la qualité, la sécurité, l'efficacité du produit :

- **Milieu** (maîtrise de l'environnement selon sa criticité)
- **Main d'œuvre** (qualification, motivation, formation des opérateurs)
- **Méthodes** (importance de la documentation écrite)

- **Matériel** (importance de la maintenance et du **nettoyage** de tous les appareils)
- **Matières** (approvisionnements)

Le nettoyage des équipements mais aussi des locaux est donc un paramètre important à maîtriser, élément majeur pouvant influencer sur la qualité de produit final.

La qualité du nettoyage doit donc être assurée au même titre que toute autre activité de production et l'ensemble de ses paramètres maîtrisés à tout moment : moyens humains, matériels et méthodes.

2 VALIDATION ET RÉGLEMENTATION

2.1 HISTORIQUE [4] [5]

Partout à travers le monde, que ce soit en Europe, aux Etats Unis ou bien encore au Japon, les guides de Bonnes Pratiques de Fabrication ont émis des recommandations quant à la validation du nettoyage.

Aux prémices de la validation nettoyage, le terme validation n'était pas explicitement cité. Des allusions étaient simplement faites quant au maintien dans un « état propre » du matériel : allusions-illusions.

Très vite, cette vision du nettoyage a évolué suite à de nombreux rappels de lots après contamination.

Les plus probants sont, sans doute, les cas rencontrés par la FDA dans les années 70 où un certain nombre de rappels de lots de produits potentiellement ou réellement contaminés a incité la FDA à approfondir le sujet.

Mais celui qui restera le plus marquant, est sans doute le rappel d'un lot de *Cholestyramine Resin USP* (dont les indications thérapeutiques sont l'hypocholestérolémie et l'ictère cholestatique), contaminé par les produits de dégradation d'un pesticide, alors que le site ne le fabriquait pas au même moment. L'administration Bush aurait, à l'époque, conclu au terrorisme chimique.

Après enquête, il s'est avéré que le milieu réactionnel aboutissant à ce principe actif, a été contaminé par de faibles concentrations de produits intermédiaires et de produits de dégradation issus de la production du pesticide.

La réutilisation de solvants recyclés serait la cause de cette contamination croisée.

Malgré la nature différente des solvants utilisés pour la production de ces deux actifs, cholestyramine et pesticide, il n'en demeure pas moins qu'ils ont été stockés dans la même cuve, dont le nettoyage n'était pas adéquat.

La firme a donc été accusée de ne pas avoir de contrôles analytiques suffisants sur les solvants, ainsi que de ne pas avoir une procédure de nettoyage validée, démontrant la preuve de l'efficacité du nettoyage.

Par la suite en 1992, la FDA a bloqué l'importation de lots de produits présentant un risque de contamination par des produits stéroïdiens car ces médicaments (stéroïdiens et non stéroïdiens) étaient fabriqués sur des équipements communs. La FDA a estimé qu'il y avait un risque réel pour la santé publique.

2.2 GUIDES ET TEXTES REGLEMENTAIRES [4]

2.2.1 Guides nationaux des BPF

Le guide des BPF français publié en 1978 sous forme d'annexe à la Pharmacopée est un document succinct, ne précisant pas les détails et la mise en œuvre du nettoyage.

En revanche, dès 1985, le guide des BPF intègre dans sa nouvelle version, le nettoyage, cependant aucun aspect en terme de validation n'est traité, excepté dans la partie consacrée aux médicaments stériles. Il faudra attendre le début des années 90 pour qu'apparaisse la notion de validation dans les textes.

2.2.2 Le Guide BPF britannique

Dès son édition de 1983, le guide britannique traite du nettoyage et y consacre plusieurs parties :

- dans le chapitre 4, consacré aux équipements et locaux, le paragraphe 4.18 pose la nécessité de maintenir la propreté des équipements, le paragraphe 4.20 impose des procédures de nettoyage.
- dans le chapitre 5, consacré à la production, les paragraphes 5.3 et 5.6 indiquent que pour démarrer une fabrication la zone de travail et les équipements doivent être propres, le paragraphe 5.17 indique que le matériel de prélèvement doit être propre, et le paragraphe 5.35 demande de vérifier la zone de travail et des équipements.
- dans le chapitre 8, consacré au contrôle, la propreté des locaux et matériels est exigée (8.10)
- on retrouve des recommandations concernant le nettoyage dans les chapitres 9 (pour le domaine stérile : nécessité de nettoyages fréquents) et 11 (liquides et crèmes : le matériel doit être propre et facile à nettoyer)
- enfin, dans l'annexe 2 consacrée aux mesures à prendre contre les contaminations croisées.

2.2.3 Le Guide Européen

La dernière édition des BPF, transcription en droit interne du guide européen, traite des modalités de nettoyage en les intégrant au processus de fabrication. La notion de nettoyage se retrouve assez fréquemment dans le guide. On peut citer :

- les principes du chapitre 3 demandant que les locaux et le matériel soient conçus de façon à permettre un nettoyage efficace, et le point 3.37 indiquant que le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination
- le point 4.1 citant, dans les généralités concernant les documents, les procédures de nettoyage
- les points 5.19 e) posant la nécessité de mettre en œuvre des procédures de nettoyage et désinfection d'efficacité connue, et 5.20 demandant de contrôler périodiquement leur efficacité.
- l'annexe 15 : section 6

De par leur rédaction, ces deux derniers points traitent de façon implicite de la nécessité d'une validation de nettoyage.

- l'annexe 18 reprend les principaux points des ICH et traite de la validation nettoyage.

➤ Textes européens applicables en France

Principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain, directive 2003/94/EC du 8 octobre 2003.

Normes de base relatives aux règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication de produits pharmaceutiques.

2.2.4 Guide américain

Le guide des GMP (Good Manufacturing Practices) de 1968 indiquait simplement qu' « on doit maintenir les équipements propres et rangés ». Par la suite, la version de 1978 ajoute à cela la notion de prévention : « Le moyen le plus rationnel de maintenir un équipement propre est de prévenir des risques de contamination et d'altération des produits ».

La prise de conscience de l'importance d'une maîtrise du nettoyage et de ses procédures a fait évoluer les textes réglementaires. Ainsi les problèmes de contamination dus à des nettoyages

insuffisants ou à une maintenance défailante des équipements ou des installations ont été couverts.

Dans les GMP, des textes réglementaires traitent du nettoyage.

Par exemple, dans la section 211.63 de la partie 21 du Code of Federal Regulations sur la conception, la taille et la localisation des équipements :

« Les équipements utilisés pour la fabrication, le développement, le conditionnement ou la manipulation des médicaments doivent présenter une conception appropriée, une taille adéquate et une localisation convenable afin de faciliter leur utilisation et leur nettoyage (...) »

Dans la section 211.67 sur le nettoyage et la maintenance des équipements :

- Les équipements et les ustensiles doivent être nettoyés et entretenus avec une fréquence appropriée pour éviter les contaminations ou les dysfonctionnements qui pourraient altérer la sécurité, la nature, la puissance, la qualité ou la pureté du médicament (...)
- Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour le nettoyage et la maintenance des équipements (...)
- Les enregistrements des opérations de maintenance, de nettoyage, de décontamination et d'inspection doivent être conservés (...)

Dans la section 211.182 sur les procédures de nettoyage :

- Les procédures de nettoyage doivent être documentées de manière appropriée (...)

De plus la FDA a édité en 1993 un guide concernant la validation du nettoyage et les points importants à considérer [6].

- Nécessité d'avoir des **procédures** écrites détaillant tous les procédés de nettoyage utilisés pour les différents types d'équipements.
- Nécessité d'avoir des procédures générales écrites sur la manière dont les procédés de nettoyage vont être validés.
- Les procédures générales de validation doivent préciser :
 - Qui sera responsable de la réalisation et de l'approbation de l'étude de validation
 - Les critères d'acceptation du nettoyage

- Quand est ce qu'une revalidation sera nécessaire
- Nécessité de préparer à l'avance des **protocoles de validation** spécifiques par écrit pour les études réalisées sur chaque système de production ou chaque équipement qui pourrait poser des problèmes comme les procédures d'échantillonnage. Préciser aussi les méthodes analytiques qu'il est prévu de réaliser en mentionnant leurs sensibilités respectives.
- Nécessité de réaliser les études de validation en accord avec les protocoles et de créer des documents comportant les résultats des études.
- Rédiger un **rapport de validation** final approuvé par les responsables et précisant si le processus de nettoyage est valide ou pas. Les données doivent comporter une conclusion dans laquelle il sera indiqué que la teneur en résidus a été portée à un niveau acceptable.

Le nettoyage et notamment la validation du nettoyage semble prendre une part de plus en plus importante au sein des réglementations, qu'elles soient européennes (Commission Européenne) ou américaines (FDA). L'évolution de la prise de conscience de l'importance de la validation du nettoyage est la conséquence logique, mais regrettable, des incidents et parfois accidents rencontrés dans les sites pharmaceutiques ou chimiques, dans lesquels le principe de précaution ne fût pas appliqué, car jugé comme non primordial.

La validation du nettoyage a également pris une place croissante avec la volonté de maîtriser les risques de contamination croisée lors de la manipulation de produits très actifs tels que les antibiotiques ou les hormones.

En effet, qui aurait pu penser, à l'époque, qu'un solvant recyclé puisse être contaminé dans une cuve, non dédiée au process, par un autre solvant et ce à de très faibles concentrations ?

Cependant, devant la multitude des réglementations existantes, et ce au niveau européen et mondial, il devenait primordial d'harmoniser ou de tenter d'harmoniser les réglementations.

2.3 HARMONISATION [5]

Initiée par la communauté européenne au début des années 80, cette vision d'une éventuelle harmonisation avait pour but un marché européen des produits pharmaceutiques unique. Ainsi une molécule développée en France pourrait être exploitée en Allemagne ou Italie, sans devoir respecter la réglementation propre de chacun de ces pays, compte tenu qu'elle respecterait la réglementation européenne.

Fort de ce succès, une volonté, non plus européenne mais mondiale, d'harmonisation fût proposée entre les Etats Unis, l'Europe et le Japon. Ainsi, en 1989, lors du congrès ICDRA (International Conference of Drug Regulatory Authorities) de l'OMS à Paris, des actions spécifiques ont commencé à se matérialiser et se concrétiser. Peu après, le concept ICH est né à Bruxelles en 1990.

Les ICH regroupent 4 principaux domaines :

- ICH Q (quality)
- ICH S (safety)
- ICH E (efficacy)
- ICH M (Multidisciplinary)

La finalité des ICH est de pouvoir enregistrer tout nouveau produit ou principe actif, ou toutes modifications à l'aide d'une seule série de données scientifiques, prouvant la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit et satisfaisant l'**ensemble** des réglementations, afin de permettre aux patients d'avoir accès à ces nouvelles molécules dans un minimum de temps.

Le processus d'ICH est un succès car basé sur le consensus scientifique développé entre l'industrie et les experts de normalisation, et de plus en raison de l'engagement des parties de normalisation pour mettre en application de l'ICH tripartite, les directives harmonisées et les recommandations.

L'ICH est devenu un standard référentiel dans le monde chimique et pharmaceutique, au même titre que les BPF et les GMP.

Néanmoins, comme toutes autres réglementations, les ICH demeurent assez implicites dans leurs recommandations, rendant difficile leur application et donnant naissance à de multiples explications ou interprétations.

Ceci est démontré par le nombre important de meetings ou conférences organisés par les diverses associations de professionnelles, dont le but est le plus souvent lucratif, à défaut de pouvoir apporter des réponses et solutions concrètes.

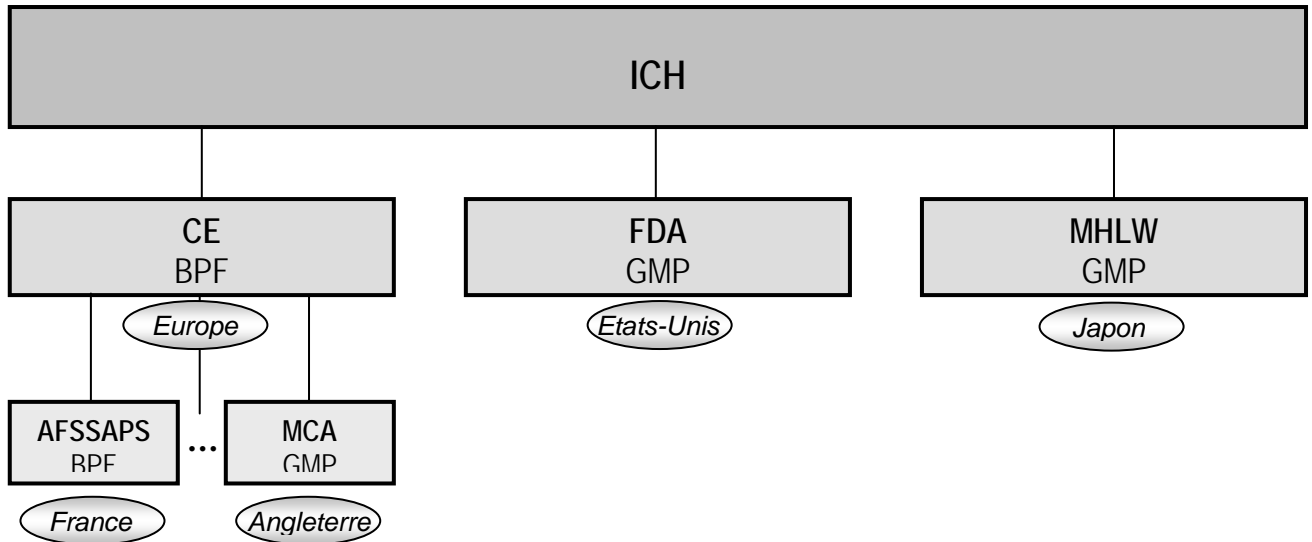


Figure 2 : Concept d'Harmonisation

Bien que la question de la validation des opérations de nettoyage ne se soit pas posée d'emblée lorsque les exigences de validation de procédés ont commencé à être formalisées dans les textes et guides de bonnes pratiques, la validation du nettoyage s'impose au même titre que les autres.[7]

Il s'agit d'un point clef présent à tous les stades de fabrication et s'inscrivant, comme nous venons de le voir, dans un contexte réglementaire, d'assurance qualité et d'économie.

S'il apparaît évident que la validation d'un procédé de nettoyage permet de mieux maîtriser la production, la qualité du produit et d'augmenter la productivité donc la rentabilité, il est souvent difficile de se persuader que la non qualité possède un coût pouvant parfois être très élevé.

3 PLACE DE LA VALIDATION NETTOYAGE.

La validation nettoyage, s'inscrit comme les autres validations, dans un cadre global de **politique de validation**. [8]

L'entreprise doit définir une **politique générale** de validation et d'orientation, ayant pour objectif premier l'assurance de la qualité et une meilleure maîtrise et compréhension de ses procédés.

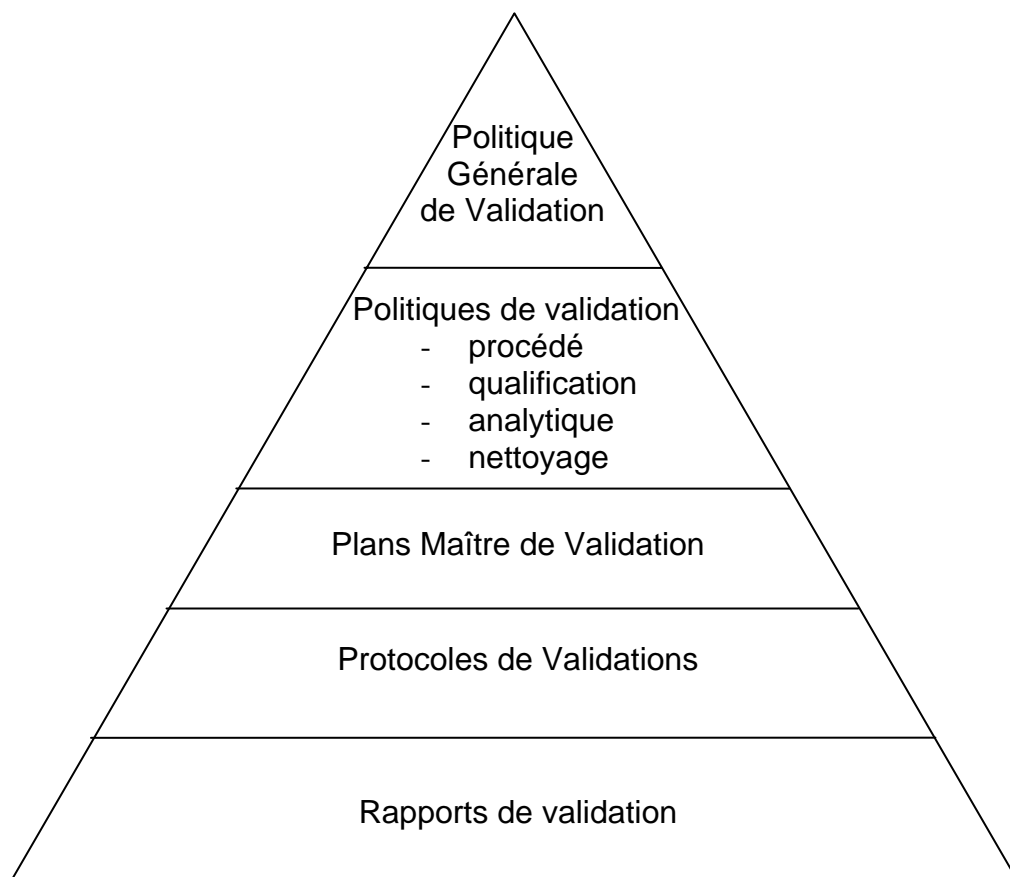


Figure 3 : Structure de la validation

La validation nettoyage intervient donc après que la validation du matériel (qualification), des méthodes analytiques, et du procédé ait été effectuée. Il est à noter cependant que la validation du nettoyage peut être concomitante à la validation du procédé de fabrication, le nettoyage faisant partie intégrante du procédé. Cependant pour des raisons de gestion documentaire, notamment dans le cas de sites multi-produits, la validation du nettoyage peut faire l'objet de documents séparés (plan, protocole, rapport).

Nous allons maintenant rappeler les grands axes de la validation du matériel et des équipements, pré-requis indispensables à la validation des procédés de nettoyage. En effet nous ne pouvons pas concevoir de validation nettoyage, sans de validation des équipements ou du matériel.

4 QUALIFICATION DU MATÉRIEL

La validation du matériel repose essentiellement sur la qualification de ces derniers. La qualification est une « opération documentée destinée à montrer que les équipements et les logiciels fonctionnent correctement et donnent réellement les résultats attendus. ».

La qualification permet de maîtriser les équipements afin de garantir la reproductibilité des procédés et d'assurer la sécurité des opérateurs et protéger l'environnement.[9]

La qualification concerne tous les équipements ayant un impact direct ou indirect sur la qualité du produit.

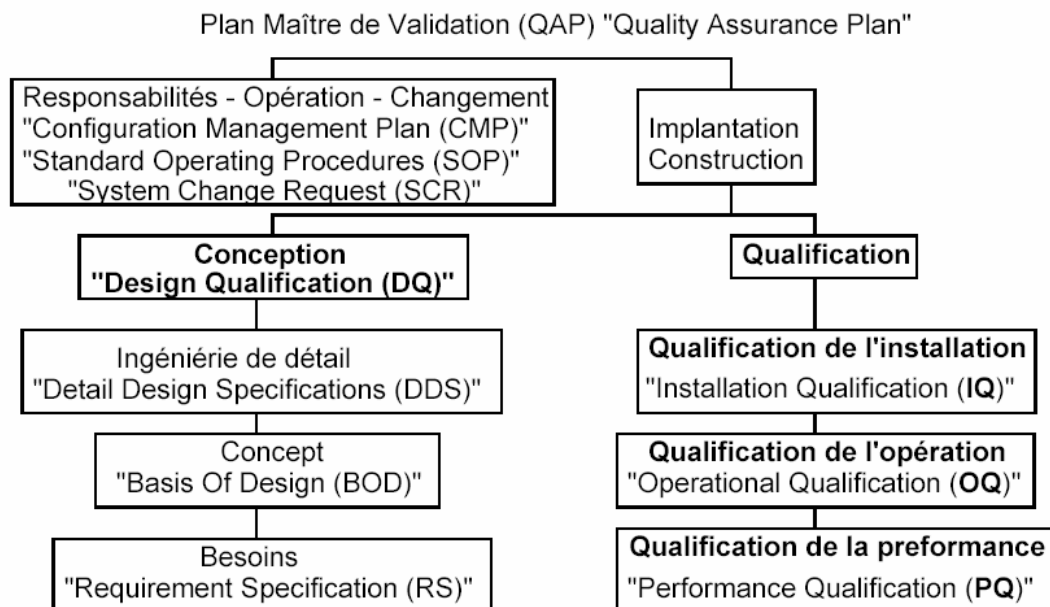


Figure 4 : Qualification du matériel [10]

4.1 QUALIFICATION DU DESIGN [10]

- Preuve documentée qui confirme que la **description** d'un équipement est conforme aux spécifications établies par l'utilisateur, en accord avec le fournisseur.
- Responsabilité du client.
 - Dessins, Documentation, Manuels
 - Spécifications techniques
 - Installation, Instrumentation, Raccordements
 - Liste des pièces de rechange
 - Formation (calibration, entretien)

- Plages de fonctionnement, conditions environnementales, etc.

4.2 QUALIFICATION D'INSTALLATION [10]

- Preuve documentée qui confirme que l'**installation** d'un équipement est conforme aux spécifications et aux plans établis par l'utilisateur, selon les consignes du fournisseur.
- Responsabilité du client.
 - Dessins, Documentation, Manuels
 - Fabricant, Modèle, Spécifications techniques
 - Installation, Instrumentation, Raccordements
 - Liste des pièces de rechange
 - Formation (calibration, entretien)

4.3 QUALIFICATION DES OPERATIONS [10]

- Preuve documentée qui confirme que les **fonctions** d'un équipement sont conformes aux spécifications établies, de l'utilisateur et du fournisseur, et ce, de façon reproductible.
- Responsabilité du client.
 - Vitesses, Débits, Pression, Courant
 - Séquences, Alarmes
 - Calibration
 - Formation (opération)

Les tests sont réalisés en l'absence de produit.

4.4 QUALIFICATION DES PERFORMANCES [10]

- Preuve documentée qui confirme que la **performance** d'un équipement est conforme aux spécifications établies, de l'utilisateur et du fournisseur et ce, de façon reproductible.
- Responsabilité du client, et du fournisseur.
 - Précision du procédé (reproductibilité)
 - Qualité du produit

Les tests sont réalisés en présence du produit dans les conditions de routine

Une validation **mal préparée**, dont certaines considérations ou certains points ont été volontairement ou involontairement oubliés, peut s'avérer extrêmement longue et complexe, voire interminable engendrant, tout comme la non qualité, un coût prohibitif.

Il est donc primordial pour une entreprise ou une firme d'avoir une politique générale de validation, guidant et orientant de manière précise et structurée, l'ensemble des validations.

Ainsi la notion de validation doit faire partie intégrante de tout processus décisionnel lors de la fabrication d'un nouveau produit, et ce à toutes les étapes de son développement. Ce concept est développé en annexe 1.

En ce qui concerne la validation du nettoyage, il est nécessaire de **concevoir un procédé de nettoyage pouvant être validé**. En d'autres termes, la notion de validation doit être considérée et intégrée dès le choix d'un procédé de nettoyage.

DEUXIEME PARTIE :
LE NETTOYAGE

Le nettoyage peut être considéré comme « l'action de séparer et d'éliminer des souillures généralement visibles d'une surface » LABAN F [11]

Le nettoyage ne trouve sa place que lorsque le ou les matériels sont souillés. Il convient ainsi de préciser ce qu'on entend par souillure ou salissure. Plus généralement, le terme de contamination est employé.

Il est, de plus, important de préciser que le terme décontamination peut être utilisé. D'après LABAN, il existe une différence entre le terme «**nettoyage**» et le terme «**décontamination**». Ainsi le « nettoyage » viserait à éliminer les souillures généralement visibles d'une surface, alors que la « décontamination » éliminerait les souillures généralement invisibles, dans le but d'atteindre l'ultrapropreté.

Le nettoyage vise donc à éliminer ou tout du moins à diminuer de façon très net le risque de contamination.

1 CONTAMINATION

La contamination d'un lot ou produit peut être imputée à différents facteurs, tels que l'environnement, le personnel, les matières premières, le matériel de fabrication...

Il convient de distinguer **la source** et **la nature** des contaminations pouvant être rencontrées dans l'industrie pharmaceutique, et ce aussi bien sur les sites multi-produits que mono-produit.

1.1 CLASSIFICATION SUIVANT LA SOURCE

Schématiquement, 2 grandes catégories de contamination peuvent être mises en évidence [12].

- Source liée à l'ambiance ou l'environnement.
 - Les locaux
 - L'air (en lien direct avec la conception des locaux)
 - Le personnel et ses actions (en lien direct avec les méthodes de travail)

- Source non liée à l'ambiance ou l'environnement

Le matériel est lui même la source de contamination.

 - Cette source peut être intrinsèque, avec les lubrifiants nécessaires au bon fonctionnement du matériel et source intense de prolifération bactérienne ou bien l'usure et le frottement des pièces responsable du relargage de métaux lourds.
 - Cette source peut être extrinsèque, avec l'accumulation de produits résiduels sur des zones critiques provenant d'un lot fabriqué précédemment ou provenir du matériel de nettoyage.

1.2 CLASSIFICATION SUIVANT LA NATURE.

La plupart du temps 3 grands types de contamination peuvent être rencontrés [13]:

- **La contamination particulière :**

Cette contamination regroupe les substances qui n'entrent pas dans la composition des produits fabriqués (principe actif ou excipient)

Ces contaminants proviennent donc des machines, des équipements annexes, de la maintenance, du personnel ou de l'atmosphère ambiante.

- **La contamination microbiologique (biocontamination)**

Cette contamination est rencontrée lorsqu'il y a eu introduction de micro-organismes dans le produit au cours de manipulations. Cette contamination peut être quantifiée à la suite du dénombrement de germes totaux et/ou spécifiés.

- **La contamination chimique**

Cette contamination est représentée principalement par les principes actifs, les intermédiaires produits finis ou les agents de nettoyage

Un point important est à noter cependant. Très souvent le terme de **contamination croisée** est employé dans l'industrie pharmaceutique. Utilisé de cette manière, ce terme semble vouloir désigner toute contamination de lot ou produit par un autre lot ou autre produit précédemment fabriqué, ou bien tel que défini par les BPF « contamination d'un produit par un autre » (Bonnes Pratiques de Fabrication, 1995).

Selon la plupart des auteurs et publications cités dans cette thèse (Giraud, 1999 [14] – Bouchard, 2002 [15] - Renaud, 2003 [13]), la contamination rencontrée dans l'industrie pharmaceutique serait de type croisé. La contamination croisée engloberait ainsi la contamination bactériologique, chimique, et particulaire. Or dans l'industrie pharmaceutique, le terme contamination croisée est limité à une contamination liée au croisement ou rencontre de deux produits, soit fabriqués simultanément, soit fabriqués successivement.

La contamination est très souvent classifiée de la manière suivante :

- Contamination croisée
- Contamination particulaire
- Contamination microbiologique

Afin de clarifier cette situation, il est nécessaire de revenir à la source et à la définition du terme contamination croisée. Le guide des BPF précise dans sa version de 1998, que le concept de contamination croisée peut être étendu « à toute contamination accidentelle ayant pour origine la libération incontrôlée de gaz, de poussières d'aérosols, de vapeurs ou

organismes à partir des matières premières et produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs ».

Ainsi le terme de contamination croisée engloberait bien la contamination chimique, particulière ou microbiologique. Faire la distinction entre contamination croisée, particulière et microbiologique serait donc un abus de langage.

2 LUTTE CONTRE LA CONTAMINATION

Le nettoyage et l'éradication de la contamination n'échappe pas au schéma global et largement répandu de toute lutte, à savoir : le traitement **préventif** et **curatif**.

La validation doit être conduite dans un **environnement maîtrisé**.

2.1 TRAITEMENT PREVENTIF

La prévention est sans doute le meilleur moyen de lutter efficacement contre toute source de contamination liée à l'environnement, et ce quelque soit la nature des contaminants (bactériologique, chimique ou particulaire). Une maîtrise préventive de la contamination et une connaissance accrue de celle-ci permet d'optimiser le nettoyage et de cibler ce dernier au niveau de la contamination non liée à l'environnement.

Le traitement préventif permettra, entre autre, de maintenir dans un état « propre » un matériel nettoyé et de le stocker avant réutilisation sans que celui-ci puisse être souillé par l'activité ambiante du site de production.

Les actions permettant un traitement préventif peuvent être organisées autour de plusieurs axes principaux [12] :

2.1.1 Etablir des barrières anti-contamination autour de l'activité protégée

Les « barrières anti-contamination » sont des barrières physiques. Ce sont les locaux eux-mêmes avec des exigences de propreté croissante, des procédures d'accès en direction des zones sensibles, avec des sas pour le matériel et le personnel, des cloisons limitant les transferts des contaminants dans une même zone ou encore les postes protégés.

Quelques concepts de base peuvent être appliqués (BPF, chapitre 3, 2003) :

- Limiter la surface exposée aux contaminations : les parties de l'équipement qui ne servent pas directement à la fabrication sont implantées hors de la zone sensible et situées en zone dite technique.
- Favoriser l'élimination de la contamination, en continu - traitement des fluides air/eau – ou par le nettoyage.
- Limiter l'entrée de contaminants par la création de « sas personnel ».
- Choisir un revêtement approprié.

La création de zone à atmosphère contrôlée (ZAC) est également une barrière anti-contamination. Cependant ces zones nécessitent le traitement de l'air (filtres, ventilateur, conduits, humidificateur, résistances chauffantes...) parfois coûteux.

Des gradients de pression décroissants des zones sensibles vers les moins sensibles permettront de lutter efficacement contre la contamination aéroportée.

2.1.2 Limiter la génération de contaminants par l'activité elle-même

Pour limiter la génération de contaminants liés à l'activité, il est possible d'agir sur 5 facteurs :

- Matières premières
- Equipements
- Méthodes
- Personnel
- Locaux

Le chapitre 2 du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication précise que le personnel doit être protégé vis à vis du produit fabriqué. Ce chapitre s'intéresse aussi bien aux tenues de travail et de protection des opérateurs qu'à la santé et l'hygiène de ces derniers (lavage des mains, charlotte, port de masque...). Le personnel doit être formé aux mesures d'hygiène et avoir les moyens de les appliquer.

2.1.3 Organiser les flux de matières et personnels

Il est nécessaire de maîtriser les flux de matières et le flux des personnels d'exploitation. Le flux des personnels et matériels de maintenance, vecteurs importants de contamination, devra être organisé. Les matières premières et les produits finis ne devront jamais se croiser afin d'éviter toute contamination.

2.2 TRAITEMENT CURATIF

Le nettoyage est l'élément principal du traitement curatif afin de limiter de façon significative les risques de contamination. Le nettoyage est une étape clé et obligatoire de tout procédé de fabrication. Il est garant de la qualité des produits fabriqués.

Dans tous les cas, les surfaces de travail et le matériel en contact avec les produits en cours de fabrication sont potentiellement sources de contamination directe entre produits et doivent par conséquent être nettoyés.

Les BPF précisent que « tous les éléments du matériel en contact avec les produits sont nettoyés de manière à éviter les risques de contamination croisée pendant la fabrication, mais aussi les altérations pouvant être occasionnées par les bactéries et les moisissures. Des procédures devront être établies pour chaque type de produit fabriqué et de matériel utilisé. »

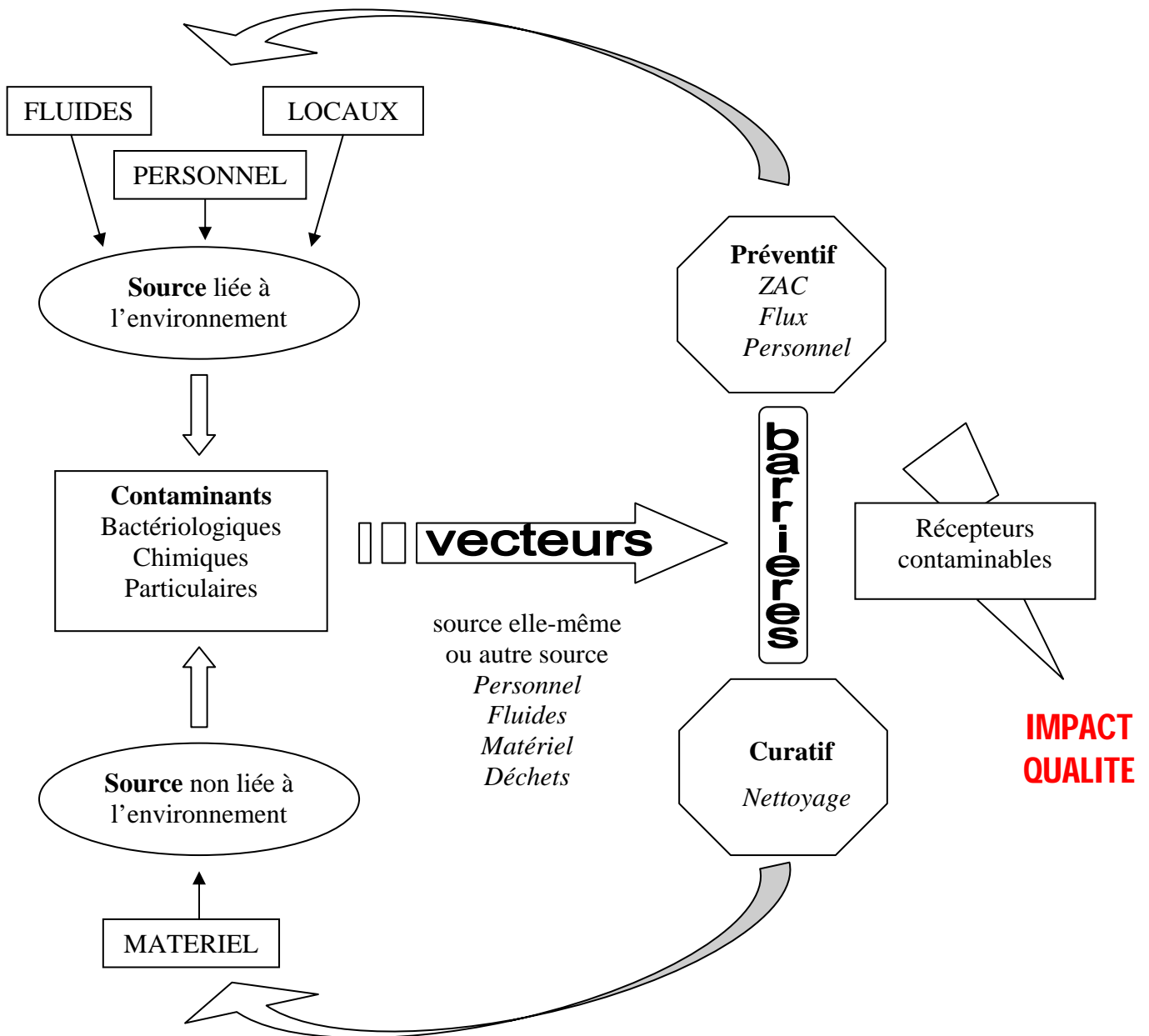


Figure 5 : Lutte contre la contamination

3 PRINCIPE [16]

Selon l'AFNOR (Norme 50-109), « le nettoyage est une opération qui consiste à éliminer d'une surface donnée toute souillure visible ou invisible pouvant s'y trouver. »

Les opérations de nettoyage ont pour objectif d'éliminer toutes traces de souillures ou contaminations de manière à garantir un risque maîtrisé de contamination croisée.

Comme nous l'avons vu précédemment, les souillures peuvent être d'origine chimique, particulaire ou microbiologique. Le nettoyage a pour objectif de les éliminer de manière efficace.

La nature des souillures va directement conditionner le nettoyage que ce soit aussi bien au niveau du détergent utilisé que de la manière technique dont le nettoyage est réalisé.

D'une manière générale on peut noter que :

- Plus la souillure est petite et plus l'adhésion sera forte.
- Plus l'étape de nettoyage intervient dans un délai important après la production et plus la souillure est difficile à éliminer.
- La rugosité du matériel a un impact important sur la difficulté à réaliser le nettoyage.

L'état final du matériel après nettoyage est directement lié à la nature de la souillure, à la nature du détergent utilisé, à la configuration du matériel, ainsi qu'à la manière dont le nettoyage est réalisé.

3.1 MECANISME.

La **détergence** est en réalité le principe physique par lequel le matériel est nettoyé. Ce terme désigne au sens large le nettoyage. La détergence met en œuvre un processus physico-chimique selon lequel les salissures ou souillures sont détachées de leur substrat ou support et mises en solution ou dispersion.

Ainsi un détergent est un composé chimique, qui, associé à des facteurs physiques (temps, température, action mécanique) permet de débarrasser une surface de sa souillure.

Le nettoyage doit être **efficace** et relativement **rapide**.

Kluger *et al* définissent le nettoyage comme « un ensemble complexe de mécanismes physiques [...] survenant aux interfaces des 3 phases ».

Ces interfaces sont les suivantes :

- ① Surface – souillure
- ② Souillure – détergent
- ③ Détergent – surface

Ainsi il co-existe dans tout nettoyage :

- Une phase solide correspondant à la surface souillée
- Une phase liquide ou solide correspondant à la souillure
- Une phase liquide correspondant à la solution de nettoyage

A chaque interface des forces assurent l'adhérence au système. La souillure doit donc passer d'un état condensé ou aggloméré à la surface du matériel, à un état dispersé dans la solution de rinçage ou nettoyage.

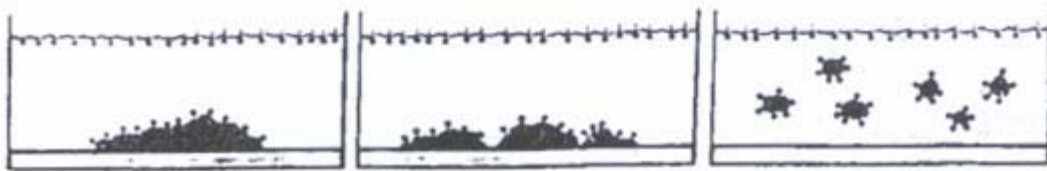
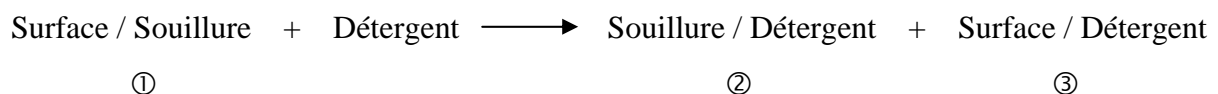


Figure 6 : Mécanisme d'élimination des souillures



Le mécanisme de nettoyage peut être décomposé en 3 grandes étapes.

En réalité ces différentes étapes ne se succèdent pas mais coexistent ensemble.

3.1.1 Le mouillage

Le mouillage peut être considéré comme une pré-étape dans la séparation souillure / surface. Ceci est rendu possible grâce à l'abaissement de la tension interfaciale favorisé par les agents de surface contenus dans les solutions détergentes.

Selon Kluger [16] « pour séparer la souillure de la surface, le détergent doit entrer en contact avec elle et établir entre eux une force d'adhésion plus grande que celle existant entre la surface et la souillure. (...) Lorsque le détergent est ainsi parvenu à mouiller puis à pénétrer la souillure, il reste à l'écart de la surface à nettoyer »

3.1.2 Déplacement de la souillure (dispersion)

Ce déplacement est dû à un abaissement de la tension interfaciale au niveau de l'interface ① (Surface/Souillure). La désorption de la souillure et l'absorption du détergent sur les surfaces ② et ③ est donc rendu possible.

3.1.3 Maintien de la souillure à l'écart de la surface (stabilisation de la dispersion)

Le rôle du produit détergent est donc d'éviter que la souillure ou salissure ne se redépose sur le support, permettant ainsi de garantir un nettoyage efficace et maintenir une surface propre. Deux mécanismes peuvent être mis en évidence afin de maintenir la souillure à l'écart de la surface propre.

- **La saponification** : transformation des triglycérides et acides gras hydrophobes en savons alcalins. Ces derniers sont alors solubles en milieu aqueux et s'éliminent facilement lors du rinçage.
- **L'émulsification** : suspension stable à l'état de particules. Le détergent agit par diminution de la tension interfaciale souillure/eau. Un film interfacial va se constituer, entraînant une polarisation et évitant une réagglomération due aux forces de répulsion électrique.

Les détergents sont des substances complexes dont leur efficacité dépend de nombreux facteurs.

3.2 MODELISATION DU NETTOYAGE.

La réaction d'élimination des souillures ou nettoyage s'effectue selon une réaction du premier ordre. La réaction du premier ordre sous entend que la vitesse avec laquelle la souillure s'élimine est directement proportionnelle à la quantité de souillure restante.

Mathématiquement, cette réaction peut s'exprimer sous la forme :

$$\frac{\delta Q}{\delta t} = -K \times Q$$

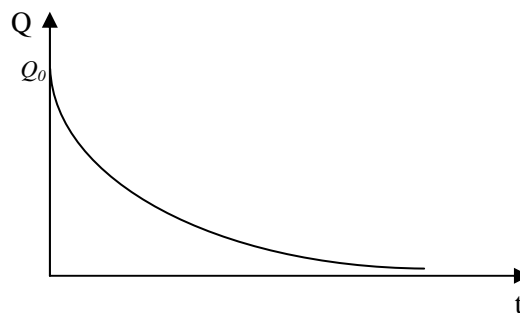
Q : quantité de souillure par unité de surface

t : temps durant lequel le nettoyage est effectué

K : constante de nettoyage

La résolution de cette équation différentielle de premier ordre aboutit à une solution de forme exponentielle :

$$Q = Q_0 e^{-K.t}$$



La cinétique d'élimination de la souillure obéit donc à une loi décroissante de type exponentielle. Ceci implique que le nettoyage parfait ne peut être atteint qu'après un temps infini de lavage ou nettoyage, et que par conséquent, il demeurera toujours une quantité résiduelle, aussi minime soit elle, après une étape de nettoyage.

Ainsi il est important de fixer les critères à atteindre avant d'entreprendre toute procédure de nettoyage.

3.3 PARAMETRES INFLUENÇANT LE NETTOYAGE

3.3.1 Nature et type de souillure

Ce paramètre est sans doute un des plus importants dans l'élaboration d'une procédure de nettoyage. La nature de la souillure va conditionner le choix et le type de détergent à utiliser.

Une classification simple permet dans un premier temps de guider et d'orienter le choix d'un détergent.

Nous pouvons distinguer trois grands types de souillures :

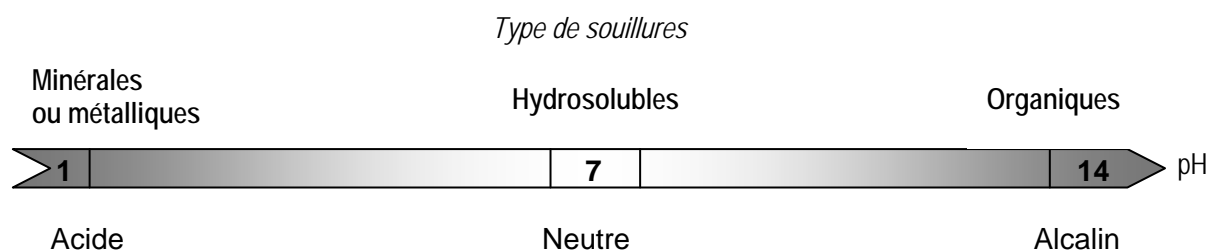


Figure 7 : Classification des souillures

L'âge des souillures influe nettement sur la nettoyabilité des surfaces.

La teneur en eau des souillures a un impact sur la vitesse de nettoyage. Une souillure desséchée s'élimine plus difficilement qu'une souillure hydratée. Ce facteur est important à prendre en compte lors de la définition des procédures de nettoyage. Il est primordial de définir un temps de latence maximal entre la fin de la production et le début du nettoyage, afin d'assurer une bonne reproductibilité des procédés de nettoyage.

Nous reviendrons plus en détail sur le choix d'un produit détergent dans le paragraphe 4.3.

3.3.2 Nature de la surface

Le second paramètre critique ayant un impact sur les procédés de nettoyage est la nature de la surface à nettoyer. La composition du support et son état (neuf, usée, impacté..) influencera la vitesse de nettoyage.

L'état de la surface peut être relié directement à la rugosité de la surface. Une surface abîmée ou usée voit sa rugosité, en général, augmentée. La rugosité est donc le principal paramètre ayant une influence sur la vitesse de nettoyage et par conséquent son efficacité.

Les souillures peuvent épouser les contours des rugosités, augmentant d'autant plus la surface de contact pour de nouvelles souillures et engendrant ainsi une forte adhésion.

KLUGER et al [16] ont déterminé la capacité de nettoyage de différentes surfaces :

EFFICACITE DU NETTOYAGE (base 100)	TYPE DE SURFACE
100	Verre
80	Inox
70	Aluminium
30	Caoutchouc
20	Matière plastique

Tableau 1 : Efficacité du nettoyage en fonction de la nature de la surface

L'augmentation du degré de rugosité d'une surface s'accompagne d'une diminution de l'efficacité d'une procédure de nettoyage.

3.4 PARAMETRES DE LA METHODE DE NETTOYAGE.

Les paramètres de la méthode ou procédure de nettoyage sont également des facteurs importants influant sur la vitesse de nettoyage donc sur sa durée.

Quatre paramètres sont à considérer lors de la mise en œuvre d'une procédure de nettoyage. Ces paramètres sont subséquents à la nature de la souillure ainsi qu'à la nature et à l'état du matériel sur lequel la souillure adhère. En effet, une fois la souillure et le matériel identifié, le détergent sélectionné, la variation de ces paramètres peut assurer une non reproductibilité du nettoyage.

Ces paramètres sont :

- **Le temps** durant lequel le nettoyage est effectué. Les réactions chimiques aboutissant au nettoyage ne sont jamais instantanées. Rappelons que la quantité de souillure résiduelle lors du nettoyage est fonction du temps.
- **La température.** Comme toute réaction chimique, une augmentation de la température a pour conséquence une augmentation de la vitesse de réaction (loi d'Arrhenius). L'élévation de la température a également un rôle dans l'abaissement de la tension superficielle, la solubilisation des graisses et la diminution de leur viscosité, l'augmentation de la turbulence qui atteint son maximum à ébullition.

- **L'action mécanique.** Cette action permet d'augmenter et de faciliter le contact entre les salissures et la solution détergente. Cette action mécanique peut être provoquée par l'augmentation de la turbulence dans les canalisations, l'agitation des pièces à nettoyer, la pression exercée (action manuelle, nettoyeur haute pression). D'une manière générale, l'action mécanique tend à augmenter la vitesse d'écoulement, réduisant ainsi l'épaisseur de la couche limite et améliorant le transfert de détergent jusqu'à la souillure mais également tend à augmenter la contrainte de cisaillement exercée par la solution sur la souillure.
- **L'action physico-chimique** (concentration). Tout détergent possède une concentration optimale d'utilisation, déterminée lors d'essais par le fournisseur. Une fausse idée reçue serait de dire que plus le détergent est concentré, plus il est efficace. En effet au dessus d'une certaine concentration, des difficultés de rinçage peuvent être observées, des traces peuvent subsister et une toxicité tant pour l'opérateur que pour l'environnement peut apparaître. En règle générale, les détergents sont utilisés à une concentration de 2 à 5%.

Ces paramètres peuvent être résumés de la manière suivante :

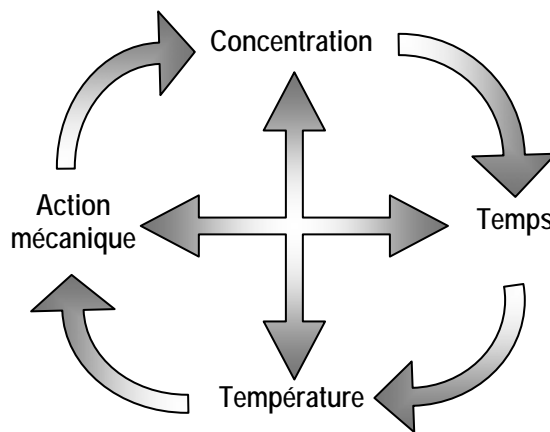


Figure 8 : Cercle de Sinner

La combinaison de ces quatre facteurs peut être variable. Cependant toute diminution d'un ou plusieurs facteurs doit être compensée par une augmentation des autres afin d'obtenir une efficacité similaire.

Toute modification d'un de ces paramètres va donc influencer la vitesse de nettoyage. Ces modifications portent en réalité sur la constante de nettoyage K définie précédemment. D'une manière synthétique, nous pouvons dire que K est fonction :

- D'une part, de la nature de la salissure et de la nature et l'état du matériel sur lequel le dépôt s'est effectué
- D'autre part, de la concentration en détergent, de la température, de l'action mécanique exercée.

$$Q = Q_0 e^{-K.t}$$

avec $K=f(\text{nature salissure, nature matériel})$

et $K=f(C,T,F)$

4 DÉTERGENTS ET NETTOYAGE

Le plus souvent, les procédures de nettoyage font intervenir un ou plusieurs détergents afin d'obtenir une surface propre. Les détergents sont des combinaisons de composés chimiques qui permettent de débarrasser une surface de sa souillure.

Il n'est pas rare d'utiliser l'eau comme agent de nettoyage, ou tout du moins comme solvant majoritaire lors des procédés de nettoyage.

L'eau, employée seule, a de nombreux avantages, comme son très faible coût, sa non toxicité vis à vis des opérateurs et de l'environnement ou bien encore son absence de résidus après rinçage.

Mais, afin d'optimiser et améliorer le nettoyage, des adjuvants tels que les détergents sont ajoutés à l'eau pour faciliter l'élimination des salissures.

Ces détergents sont ajoutés à l'eau et utilisés pour leurs propriétés ou leurs pouvoirs [16] :

- **Mouillant** : abaissement de la tension superficielle, effet de pénétration.
- **Solubilisant** : mise en solution des résidus hydrosolubles.
- **Emulsifiant** : mise en émulsion des corps gras.
- **Dispersant et séquestrant** : mise en suspension des matières solides (poussières, fibres, tartres).

L'utilisation de détergents dans l'industrie pharmaceutique possède néanmoins des désavantages. En utilisant ces produits, de nouveaux composés chimiques, source de contamination, sont introduites dans le matériel. Rappelons que la finalité du nettoyage est l'élimination des résidus.

Ces produits engendrent aussi un surcoût au niveau du procédé qui ne doit pas être négligé. Enfin ces produits peuvent être source de toxicité aussi bien pour les opérateurs que pour l'environnement.

L'ajout de détergents ne doit être effectué que lorsque celui ci est strictement nécessaire.

4.1 COMPOSITION DES DETERGENTS.

Les détergents, comme nous l'avons dit, sont des « savants » mélanges de composés chimiques, qui de surcroît ont été brevetés par les industries chimiques les produisant.

Néanmoins, la majorité des détergents sont à base de deux catégories de produits :

- des sels minéraux (alcalins ou acides)
- des constituants organiques (tensioactif, dispersant, séquestrant, chélatant)

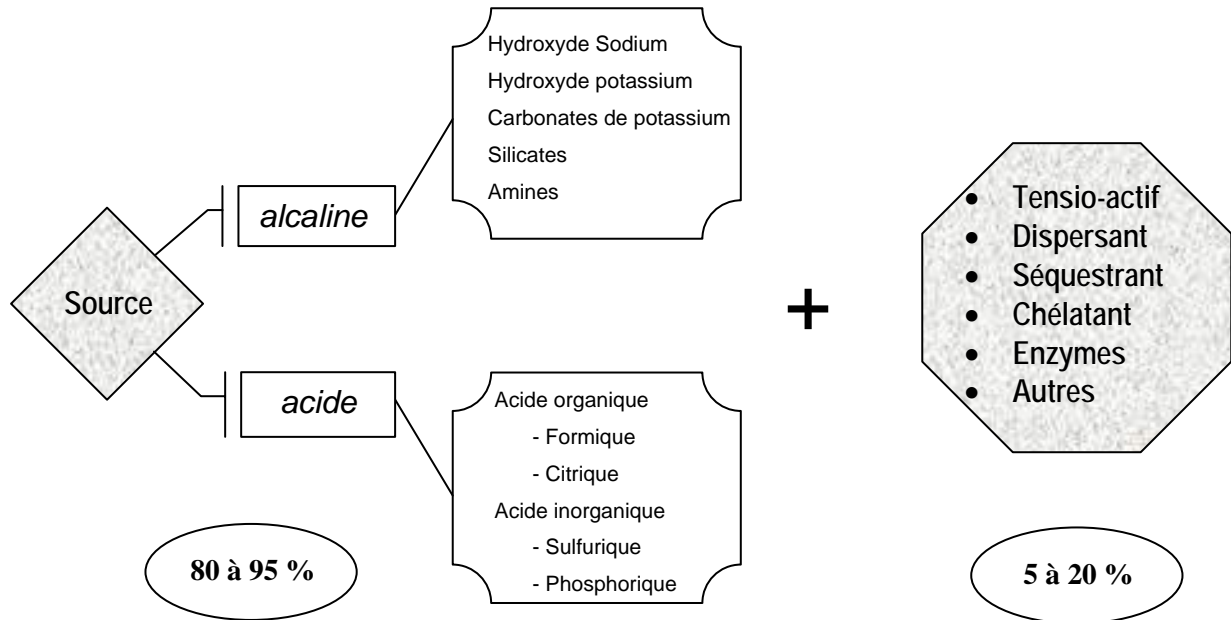


Figure 9 : Composition d'un détergent

Avant de débiter toute classification, il convient de préciser quelques termes trop souvent employés de manière inadéquate. [17]

4.1.1 Amphiphile

Une substance amphiphile possède une double affinité, que l'on définit du point de vue physico-chimique comme une dualité polaire-apolaire. La molécule typique d'un amphiphile comprend deux parties : d'une part un groupe polaire qui contient des hétéro-atomes comme O, S, P, ou N, qui se trouvent dans des groupes alcool, thiol, acide, sulfate, sulfonate, phosphate, amine, amide etc...; d'autre part, un groupe apolaire ou peu polaire qui est en général un groupe hydrocarboné de type alkyle ou alkylbenzène, et qui peut contenir éventuellement des atomes d'halogène et même des atomes d'oxygène.

La partie polaire possède une affinité pour les solvants polaires, en particulier l'eau, et on l'appelle souvent la partie **hydrophile**. Par contre le groupement apolaire s'appelle la partie **hydrophobe** ou **lipophile**, du grec *phobos*, la peur, et *lipos*, la graisse.

4.1.2 *Tensioactif vs Surfactif*

Du fait de sa double affinité, la molécule d'amphiphile "ne se sent pas bien" au sein d'un solvant, qu'il soit polaire ou apolaire; en effet, il y aura toujours une **interaction** qui ne sera pas satisfaite. C'est pour cela que les molécules d'amphiphiles ont une très forte tendance à migrer aux interfaces, de façon à ce que leur **groupe polaire** se trouve dans l'eau et que leur **groupe apolaire** se trouve dans un solvant organique ou à la surface.

Le mot **SURFACE** désigne la limite entre une phase condensée et une phase gazeuse, alors que **INTERFACE** désigne la limite entre deux phases condensées.

Cette différenciation est commode, mais n'est pas indispensable. D'ailleurs elle n'existe pas dans beaucoup d'ouvrages, en particulier les textes anglo-saxons.

Les Anglo-saxons utilisent le mot "SURFACTANT" (*surface-active-agent*) pour désigner une substance qui possède une activité superficielle ou interfaciale. Il faut noter que tous les amphiphiles ne possèdent pas une telle activité.

Le mot "SURFACTANT" n'a pas de traduction exacte en français, langue dans laquelle on emploie le terme générique de "TENSIOACTIF", qui se réfère à une activité ou à une action sur la tension superficielle ou interfaciale, c'est-à-dire sur l'énergie libre de Gibbs. Ce terme n'est équivalent à "surfactant" que si l'on suppose que l'activité superficielle ou interfaciale se traduit nécessairement par un abaissement de la tension, ce qui est vrai dans beaucoup de cas. Toutefois et pour éviter les confusions il conviendrait d'utiliser le néologisme SURFACTIF comme terme général, de préférence à AGENT DE SURFACE qui est un peu lourd. En tout état de cause, le terme **tensioactif** se réfère à une propriété de la substance. Les amphiphiles ont beaucoup d'autres propriétés et on les retrouve suivant les applications sous les qualificatifs humectant, dispersant, émulsifiant, moussant, inhibiteur de corrosion, antistatique, etc..., ou dans des structures de type membrane, microémulsion, cristal liquide, liposome, ou gel.

4.1.3 Classification des surfactifs

Du point de vue commercial les surfactifs se classifient suivant leur application.

Toutefois on constate que beaucoup de surfactifs sont susceptibles d'être utilisés dans plusieurs applications différentes, ce qui provoque des confusions.

On est donc amené à classifier les surfactifs d'après la structure de leur molécule [17].

- **Les surfactifs anioniques** se dissocient en un anion amphiphile, et un cation, qui est en général un métal alcalin ou un ammonium quaternaire. La production des surfactifs anioniques représente environ 55 % des surfactifs produits annuellement dans le monde.
- **Les surfactifs non ioniques** viennent au deuxième rang par ordre d'importance industrielle avec un peu moins de 40 % du total. En solution aqueuse ils ne s'ionisent pas, car ils possèdent un groupe hydrophile du type alcool, phénol, ester, éther ou même amide.
- **Les surfactifs cationiques** se dissocient en solution aqueuse en un cation organique, et un anion généralement de type halogénure. La grande majorité de ces surfactifs sont des composés azotés de type sel d'amine grasse ou d'ammonium quaternaire.

La combinaison dans une même molécule, des deux caractères anioniques et cationiques produit un surfactif appelé **amphotère**, comme par exemple les aminoacides, les bétaïnes ou les phospholipides ; certains amphotères sont insensibles au pH, d'autres sont de type cationique à pH acide et de type anionique à pH élevé.

Ces précisions faites, il apparaît donc incorrect de séparer dans une même classification les détergents acides et alcalins, des détergents de surface ou séquestrant, comme nous pouvons le rencontrer dans différents ouvrages (GIRAUD, 1999 [14]). En effet, une classification doit être, le plus que possible homogène, et basée sur le même critère.

4.2 CLASSIFICATION DES DETERGENTS

Il existe deux grandes catégories de détergents :

4.2.1 Les détergents alcalins

Ces détergents sont les plus utilisés dans l'industrie. 80% des nettoyages sont effectués avec ces détergents.

Ils agissent par solubilisation et désagrégation des souillures. Le milieu alcalin permet la formation d'anions à partir de résidus de graisse.

L'emploi de ce type de détergent permet un nettoyage rapide combiné à une action désinfectante.

Leur action peut être accrue par l'addition d'autres surfactifs tels que les séquestrants, ou bien des inhibiteurs de corrosion comme les silicates.

Deux sous-catégories de détergents alcalins coexistent, en fonction de la « source » d'alcalinité :

- les détergents « forts », produits extrêmement caustiques, réservés au nettoyage automatique compte tenu du risque important pour le personnel.
- Les détergents « faibles », beaucoup moins caustiques et pouvant être utilisés lors du nettoyage manuel.

Ils sont utilisés pour éliminer les résidus de graisses, huiles ou protéines.

4.2.2 Les détergents acides

Ces détergents provoquent la dissolution des dépôts minéraux et sont employés pour nettoyer principalement l'inox, car ils reforment en continu la couche passivante qui confère à l'acier son inoxydabilité.

Leur utilisation est quasiment limitée aux aciers inoxydables et nécessite des précautions particulières d'utilisation concernant les concentrations et températures utilisées.

La source « d'acidité » peut provenir d'un acide organique (citrique, formique...) ou inorganique (sulfurique, phosphorique, nitrique...). Cependant, la formulation à partir d'un acide inorganique montre un meilleur pouvoir protéolytique comparé aux formulations basées sur un acide organique [18].

Ils sont utilisés pour éliminer les résidus d'origine minérale ou après une étape de lavage par un détergent alcalin, pour neutralisation.

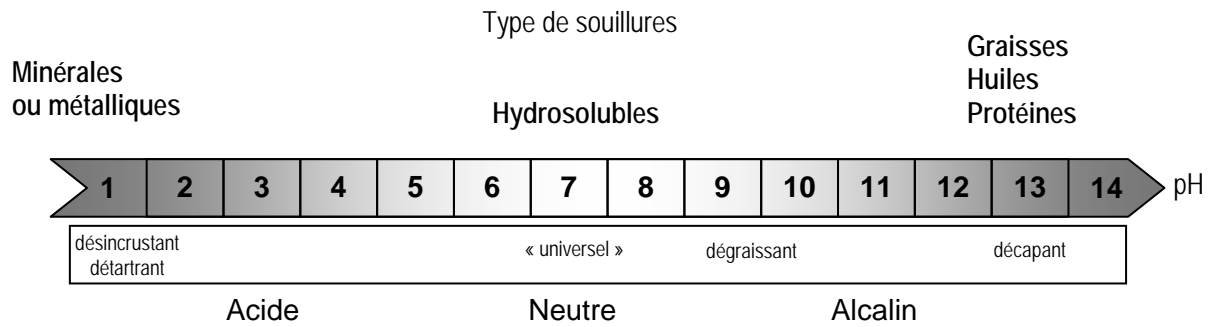


Figure 10 : Choix d'un détergent [11]

4.3 CHOIX D'UN DÉTERGENT

Un détergent doit avoir les qualités requises afin d'obtenir un nettoyage efficace. La composition chimique va influencer directement le choix du détergent. Le détergent doit pouvoir répondre aux critères suivants [19]:

- **Nature et état des souillures** : organiques ou minérales, humides ou séchées.
- **Nature du matériel** ou du support : aucune altération du matériel ne doit avoir lieu. Le maintien de l'intégrité de la surface est le facteur critique (en particulier pour les joints et appareils de mesure)
- **Qualité de l'eau utilisée** : une eau avec une dureté élevée nécessitera la présence de complexants. Une eau trop acide et agressive nécessitera des inhibiteurs de corrosion.
- **Mode de nettoyage** : un nettoyage sans intervention manuelle permet d'utiliser des produits plus corrosifs.
- **Toxicité** : un détergent doit être le moins toxique possible pour le personnel mais également le plus respectueux possible de l'environnement.
- **L'efficacité du détergent** : il faut éviter au maximum de multiplier les étapes de nettoyage. Un détergent devra avoir un bon pouvoir mouillant, émulsionnant, anti-redéposition. Il devra être stable à des températures élevées. Son rinçage et son élimination devront être aisés.
- **DéTECTABLE** : un bon détergent doit pouvoir être dosable à de faibles concentrations. Ce paramètre est requis dans le cas de la validation du nettoyage.

Le choix d'un produit détergent est donc critique et conditionne le résultat après le procédé de nettoyage. Il est important de déterminer la nature des résidus à nettoyer mais également d'adapter le type de nettoyage. [20]

5 MÉTHODES DE NETTOYAGE

Trois grands types de nettoyage sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Ces procédés de nettoyage ont chacun leurs avantages et inconvénients. Il existe une forte tendance à réduire au maximum l'intervention de l'homme lors des nettoyages afin de minimiser le contact avec des produits somme toute dangereux et nocifs, mais également afin de pallier au manque de reproductibilité des nettoyages manuels.

5.1 NETTOYAGE MANUEL

Ce type de nettoyage peut se définir comme le nettoyage direct d'un équipement à la suite d'une action mécanique par un opérateur utilisant des outils variés et agents de nettoyage tels que les détergents.

L'opérateur peut être amené à utiliser des utilités telles que :

- Un nettoyeur haute pression
- Des têtes de nettoyage rotatives
- Des brosses mécaniques ou manuelles
- Des appareils à sonication (ultra sons)

Quelque soit les outils utilisés, le résultat obtenu, après nettoyage, est directement conditionné par la bonne application et le stricte suivi des procédures de nettoyage établies. Le réglage des paramètres de contrôle (pression, concentration, température, temps...) sont sous la seule responsabilité de l'opérateur.

Le principal avantage de ce type de nettoyage est le ciblage des zones critiques du matériel difficilement atteignables avec d'autres types de nettoyage. Le principal inconvénient est le manque de reproductibilité de la méthode.

5.2 NETTOYAGE SEMI-AUTOMATIQUE

Ce type de nettoyage peut être défini comme l'enchaînement d'opérations manuelles et automatiques.

L'intervention du personnel est très réduite mais indispensable au bon déroulement de la procédure de nettoyage. L'opérateur peut être amené, par exemple, à activer le système ou les différentes étapes d'un nettoyage en place (NEP ou CIP), ou bien encore à préparer les solutions de détergent à la bonne concentration.

Ce type de nettoyage est rencontré dans les machines à laver industrielles, les nettoyeurs haute pression automatiques.

5.3 NETTOYAGE AUTOMATIQUE.

Ce type de nettoyage ne requiert aucune intervention humaine. Il est entièrement automatisé. Très souvent ce type de nettoyage est assimilé au nettoyage en place (NEP) ou CIP (Clean In Place).

Ce procédé ne requiert aucun démontage préalable du matériel. Il est réalisé soit par aspersion, soit par circulation des fluides ou solvants. L'enchaînement des opérations s'effectue dans des conditions prédéterminées. Les fluides proviennent d'une station de nettoyage en place, pilotée par un automate programmable. Ceci permet d'assurer la reproductibilité du nettoyage.

Bien que l'intervention de l'opérateur soit réduite au minimum, il est primordial de superviser le bon déroulement du nettoyage notamment en contrôlant les enregistrements séquentiels.

Le développement et la conception d'un système de NEP sont particulièrement adaptés aux formes liquides ou semi-liquides.

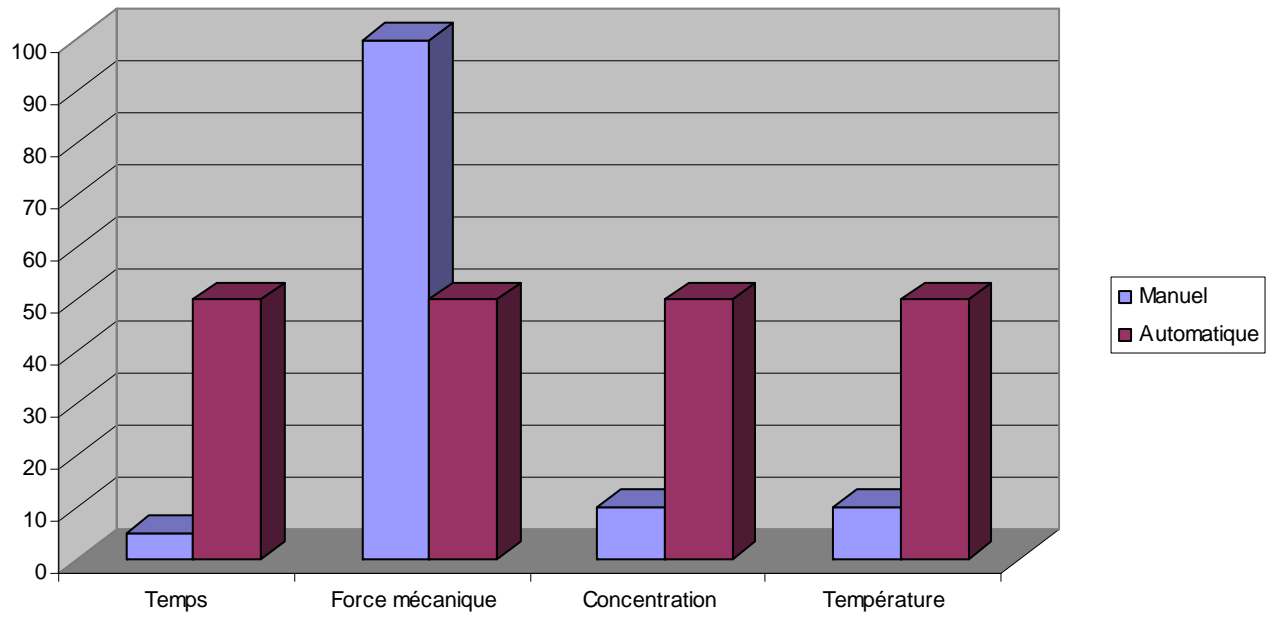
Ce type de nettoyage nécessite cependant des installations lourdes et coûteuses et n'est pas forcément adapté pour les industries ou ateliers multi-produits.

5.4 COMPARAISON

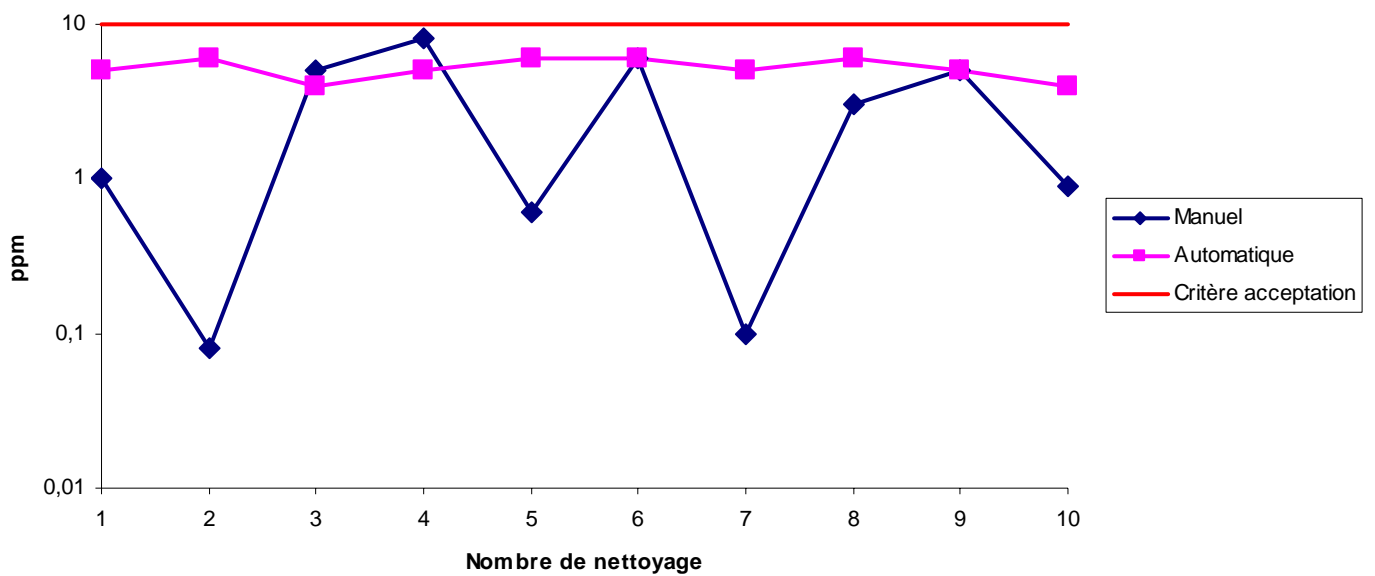
Paramètres	Nettoyage Manuel	Nettoyage Automatique
Temps	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Temps faible quelque soit le type de surface à nettoyer ◆ Temps de latence entre les différentes étapes peut varier énormément 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Temps relativement élevé ◆ Temps de latence entre les différentes étapes mieux contrôlé
Force ou Action mécanique	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Force relativement élevée ◆ Très difficile à quantifier ◆ Non uniforme 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Force relativement faible ◆ Difficile à quantifier ◆ Plus uniforme
Concentration	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Faibles concentrations dues aux risques du personnel ◆ Détergent faiblement toxique 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Concentration et composition chimique beaucoup plus agressives ◆ Formules acides ou alcalines faiblement moussantes
Température	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Typiquement faible ◆ Variations avec les conditions ambiantes 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Température plus élevée ◆ Meilleurs contrôles et régulations

Tableau 2 : Comparaison des différents types de nettoyage [18]

Nettoyage Manuel vs Automatique



Reproductibilité des nettoyages
Manuel vs Automatique



6 SYSTÈME DOCUMENTAIRE

6.1 LES PROCEDURES DE NETTOYAGE

6.1.1 Définition

Selon le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (2003), la procédure de nettoyage doit comporter « les opérations à effectuer, les précautions à prendre, ou les mesures à prendre, dans un domaine directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments ».

En d'autres termes, les procédures de nettoyage sont des documents rédigés, visés par l'assurance qualité, décrivant de façons précises et séquentielles de quelle manière le nettoyage doit être entrepris.

Ces documents ont pour principal objectif de standardiser les méthodes de nettoyage, et ainsi de réduire au minimum les risques de dérives afin d'assurer la reproductibilité, et ce quelque soit l'opérateur.

6.1.2 Contenu

« Les instructions doivent être rédigées dans un style approprié, et utilisant un vocabulaire clair, et sans ambiguïté, particulièrement aux moyens fournis » (BPF, 2003).

La procédure de nettoyage doit contenir les points clefs suivants [11] [21]:

- **Objet** : nettoyage des locaux, nettoyage des équipements.
- **Niveau de propreté** à atteindre : propreté visuelle, propreté chimique, propreté microbiologique.
- **Description** des équipements ou des surfaces générales à nettoyer : le nettoyage doit concerner toute les surfaces en contact direct ou indirect avec le produit, il doit comporter un schéma précis des matériels ou surfaces et préciser les points ou zones critiques les plus difficiles à nettoyer.
- **Matériel de nettoyage** utilisé et type de nettoyage (automatique, semi automatique, NEP)
- **Agents de nettoyage** mis en œuvre et conditions d'emploi.
- **Mode opératoire détaillé** : les modalités de prélavage, lavage, rinçage en explicitant de manière précise la température, le temps, les volumes utilisés. Mais également les

mouvements effectués, notamment pour les zones critiques, l'essuyage ou l'écouvillonnage lorsque cela est nécessaire.

- **Validité du nettoyage** : lorsque le nettoyage est achevé, les conditions d'entreposage du matériel et les moyens mis en œuvre pour maintenir le matériel propre afin de fixer une validité au nettoyage.
- **Contrôles, vérifications, échantillonnages** nécessaires afin de s'assurer de l'efficacité du nettoyage.
- **Précautions particulières** de sécurité pour le personnel.
- **Personnel, qualification et responsabilités.**

6.2 FICHES DE SUIVIS

6.2.1 Définition

Ces documents sont les garants de la bonne application des procédures de nettoyage. Ils permettent de retracer de façons précises les différentes étapes successives telles que décrites dans la procédure de nettoyage.

Ces documents sont complétés par l'opérateur lorsque le nettoyage est manuel ou semi-automatique, ou sont de type « informatisé » lorsque le nettoyage est automatique. Dans tous les cas, ces documents doivent comporter l'ensemble des données nécessaires et requises dans le cadre de l'exécution d'une procédure de nettoyage.

Les rôles des fiches ou documents de suivis sont [14]:

- **PREUVE** : preuve écrite que la procédure a été suivie convenablement.
- **RECONSTITUTION** : une étude séquentielle du procédé de nettoyage grâce à l'enregistrement des différents paramètres permet de reconstituer la manière dont a été effectuée le nettoyage.
- **GARANTIE** : la signature ou visa des opérateurs engagent ceux ci vis à vis des procédures suivies.

6.2.2 Contenu

Afin d'assurer une preuve dans l'exécution de la procédure, de garantir sa réelle application et de permettre toute reconstitution, le document de suivi du nettoyage doit comporter au minimum :

- **Type et désignation du matériel.**
- **Date** (heure), **visas** de l'opérateur.
- **Numéro de lot** du produit fabriqué avant nettoyage.
- **Enregistrement** des paramètres et des différentes étapes tels que définis dans la procédure de nettoyage.
- **Etat du matériel** après nettoyage (ex : « visuellement propre »).

Ce document doit être archivé dans les dossiers de lots de produits fabriqués ou bien dans les dossiers suivant la maintenance du matériel, dépendamment de la structure et du choix de politique effectué par l'assurance qualité.

Toutefois, il apparaît souhaitable que demeure, sur le matériel nettoyé, une trace de cette étape de fabrication afin de s'assurer de la propreté du matériel avant toute nouvelle fabrication. Ceci peut apparaître sous la forme d'une étiquette apposée sur le matériel, comportant les éléments suivants : date du nettoyage, numéro de lot du produit fabriqué avant nettoyage, état du matériel et visa de l'opérateur ayant effectué le nettoyage.

6.3 AUTRES DOCUMENTS RELATIFS AU NETTOYAGE

- Plan d'échantillonnage et consigne de prélèvements : document décrivant la liste des échantillons à prélever, les méthodes de prélèvement ainsi que les consignes de sécurité en cas d'utilisation de produits dangereux ou toxiques.
- Méthode d'analyses des échantillons : documents internes au laboratoire de contrôle qualité regroupant les méthodes analytiques à utiliser pour l'analyse des échantillons de contrôle nettoyage.
- Fiche état matériel : document permettant le suivi du nettoyage apposé sur le matériel.

7 DÉROULEMENT D'UN NETTOYAGE

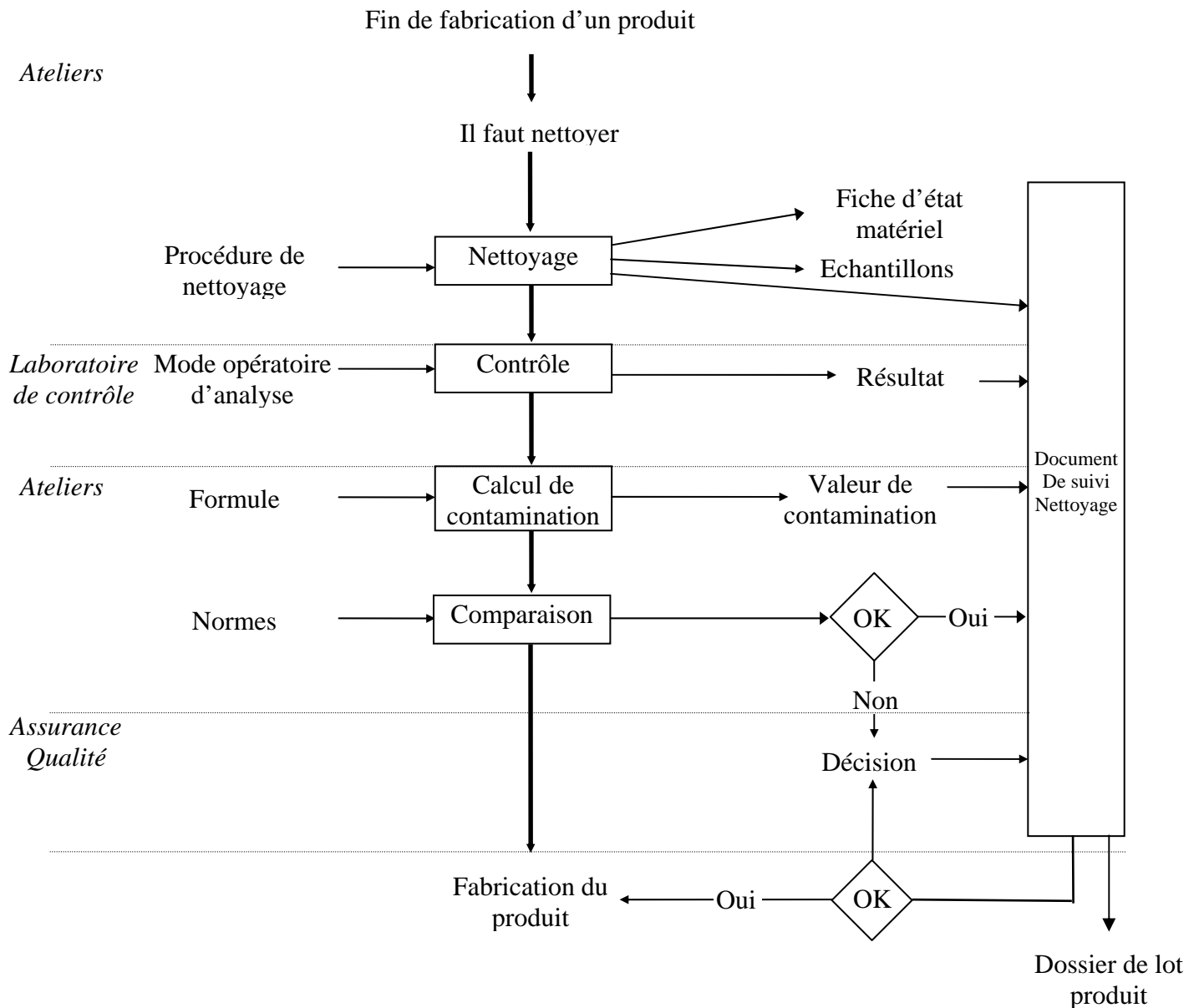


Figure 11 : Déroulement d'un nettoyage

Afin de préparer et d'anticiper dans les meilleures conditions possibles la validation des procédures de nettoyage, celles ci doivent être pensées et mûrement réfléchies en prenant en considération les différents paramètres et aspects étudiés précédemment.

Cependant, l'exigence de la validation du nettoyage ayant fait son apparition bien après l'existence de procédures ou méthodes de nettoyage, nous sommes souvent amenés à valider des méthodes ou procédures existantes. Ces dernières, n'ayant pas été conçues dans une perspective de validation, sont souvent contraignantes et requièrent quelques modifications ou adaptations. Une rapide étude de ces procédures révèle que celles ci décrivent souvent de manière succincte les différentes étapes de nettoyage, en omettant de préciser les valeurs des différents paramètres (temps de contact, température de l'eau, pression...).

Un autre constat révèle que les zones critiques des matériels sont souvent méconnues, le nettoyage est ainsi non ciblé sur ces zones et le contrôle est en conséquence non réalisé.

La validation des procédures existantes permet leur amélioration et mise à jour, conformément aux exigences réglementaires en vigueur, augmentant ainsi leur maîtrise et reproductibilité.

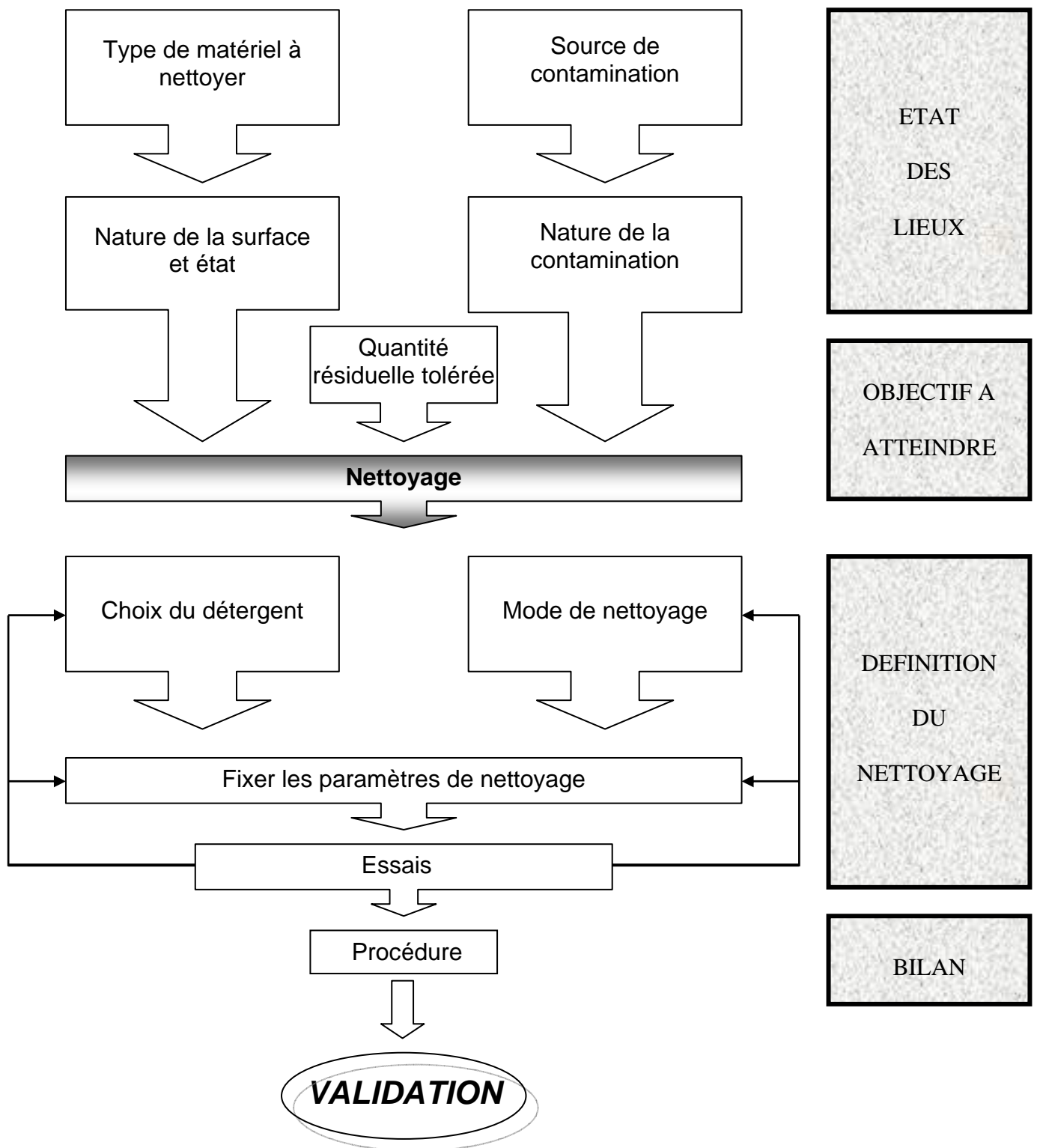


Figure 12 : Schéma de synthèse de la conception d'une procédure de nettoyage

TROISIEME PARTIE :
VALIDATION DU NETTOYAGE

Rappelons que la validation doit être une démonstration documentée que les méthodes de nettoyage de l'équipement utilisé dans la fabrication et le conditionnement permettent de réduire à un niveau acceptable tous les résidus, et que le nettoyage et l'entreposage de routine de l'équipement ne donnent pas lieu à une prolifération microbienne.

La validation est une exigence réglementaire, comme nous l'avons vu en première partie, mais doit être également une exigence de la part de l'industrie elle-même, dans une optique de qualité, de sécurité et de meilleure maîtrise et compréhension de ses procédés.

Avant de débiter et de se lancer à corps et âmes dans la validation nettoyage afin de satisfaire les éventuels « meilleurs ennemis » : les inspecteurs AFSSAPS, FDA ou autres, compte tenu que la validation semble être au goût du jour ; il convient de penser et réfléchir la stratégie ou la politique globale de validation nettoyage devant être appliquée sur le site au risque de courir vers un demi-échec.

Le schéma suivant pose les fondements sur lesquels s'établit la stratégie développée.

Les principales étapes sont :

- La définition d'une **politique** de validation nettoyage avec identification des équipements et matériels
- L'étude attentive des **prérequis**
- Le développement de la **stratégie** proprement dite
- La mise en place du **système documentaire**

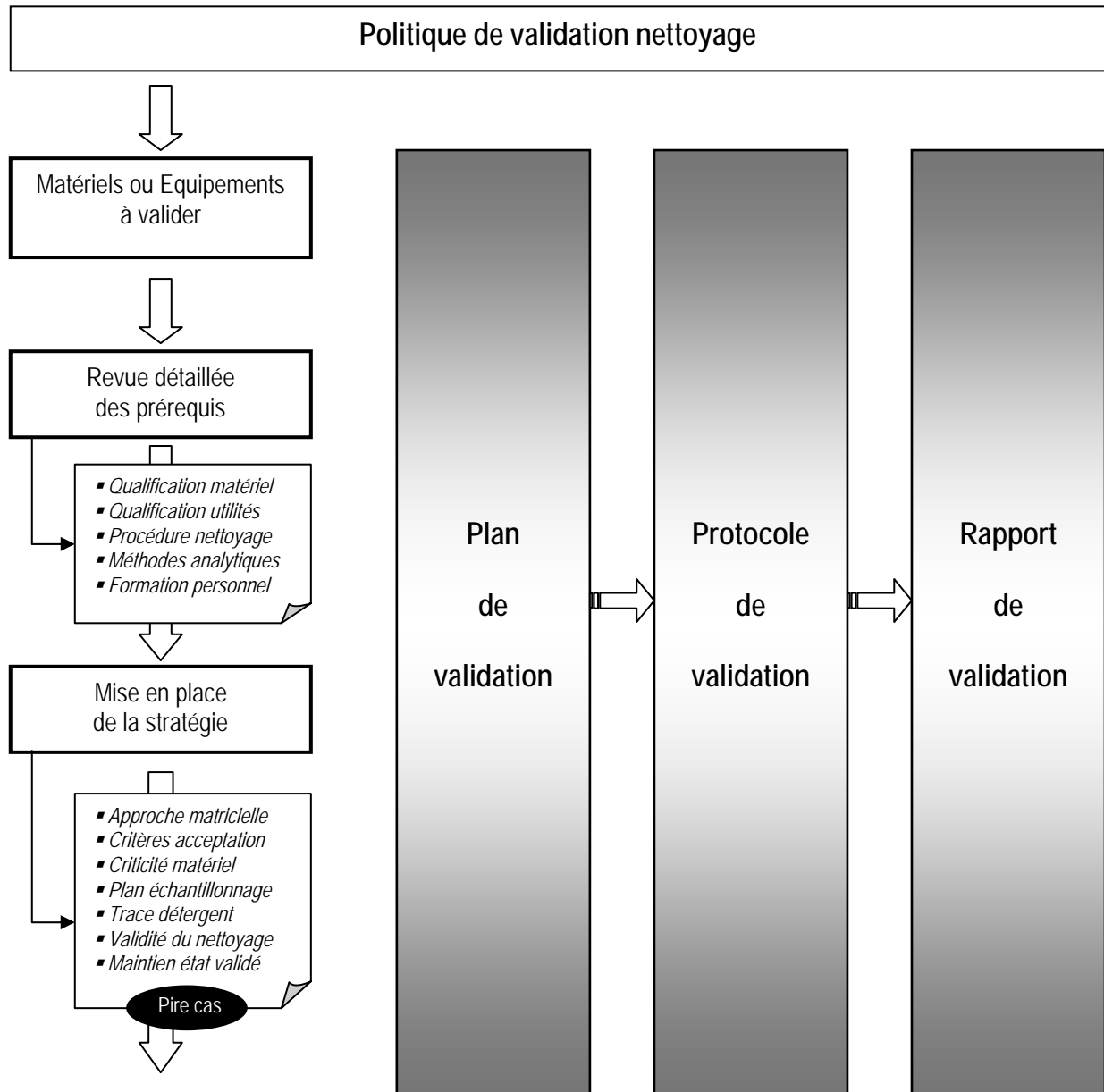


Figure 13 : Approche systématique de la validation nettoyage

1 POLITIQUE DE VALIDATION NETTOYAGE

1.1 DIFFERENTS TYPES DE VALIDATION.

Il existe trois grandes approches vers la validation [22] :

1.1.1 La validation prospective

Cette validation est l'approche préconisée dans les textes. Elle est réalisée sur un procédé de fabrication de principe actif ou médicaments avant que celui-ci ne soit commercialisé.

1.1.2 La validation concurrentielle.

Cette validation est rencontrée soit :

- quand l'ensemble des données et des paramètres de production n'est pas disponible car un nombre limité de lots est produit.
- quand des lots de principes actifs ou médicaments sont produits rarement, ou bien quand le principe actif est produit à partir d'un procédé validé mais modifié.

Avant que la validation concurrentielle soit terminée, les lots de principe actif fabriqués peuvent être utilisés pour la production de médicaments et leur commercialisation mais en ayant une surveillance accrue et complète.

1.1.3 La validation rétrospective

Cette validation peut être approchée lorsque les procédés ont été utilisés sans changement significatif par rapport à la qualité de principe actif. Cette validation peut être trouvée sous le nom de « validation sur l'historique ». Les séries ou lots choisis pour la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués pendant la période de revue et doivent être suffisamment nombreux pour démontrer la cohérence du procédé et sa reproductibilité. Cette validation est rencontrée sur des procédés existants, dont les spécificités qualité produit fini sont conformes.

Comme nous l'avons indiqué en fin de seconde partie lors de l'étude des procédures de nettoyage, la validation du nettoyage peut s'appliquer sur des procédures déjà existantes et appliquées - lors des procédés de fabrication (et souvent incomplètes et non précises) - ou

bien sur des procédures de nettoyage en cours de développement - lors de la fabrication de nouveaux produits ou principes actifs.

Dans le premier cas, la validation sera de **type prospective**. En effet une validation rétrospective n'est pas envisageable car souvent aucune donnée n'est disponible quant à la qualité du nettoyage (analyse après rinçage, inspection visuelle)... et très souvent les procédures existantes demandent une révision afin d'intégrer l'ensemble des paramètres et critères nécessaires à la bonne conduite de la procédure. La validation sera menée à partir de la procédure existante mais révisée.

Dans le second cas, la validation est **prospective**. En effet la procédure a été pensée et rédigée en prenant en considération les différents aspects réglementaires, et contient l'ensemble des paramètres nécessaires à la validation.

La validation des procédures de nettoyage existantes est sans aucun doute la plus fréquente à l'heure actuelle, compte tenu du fait que l'industrie pharmaceutique et chimique n'a pas attendu une réglementation sur la validation pour rédiger et mettre en œuvre des procédures de nettoyage. Mais c'est certainement la plus complexe à appliquer, car le nettoyage est souvent efficace, mais les procédures ne sont pas adaptées à une validation. Il s'agit donc de repenser la procédure tout en gardant la même efficacité.

Le choix de valider des procédures existantes est directement lié à la volonté de l'industrie et à sa politique de validation nettoyage.

1.2 CHOIX DE LA POLITIQUE

Il existe deux grands types de sites pharmaceutiques ou chimiques : les sites **mono-produit** et les sites **multi-produits**.

Parmi les sites multi-produits, nous pouvons séparer ceux dont le matériel est dédié, assimilables à plusieurs sites mono-produit, et les sites multi-produits dont le matériel est non dédié.

En résumé, nous pouvons donc regrouper les industries en **deux catégories** :

- Sites mono-produit ou multi-produits **dédiés**
- Sites multi-produits **non dédiés**

Dans le cadre de la mise en place d'une stratégie de validation nettoyage, nous n'étudierons que la catégorie de sites multi-produits non dédiés, l'autre catégorie étant un cas particulier de la première.

La firme doit donc faire le choix, au sein de son site de production, en terme de stratégie et politique de validation.

La **politique d'entreprise** peut être :

- D'axer la validation du nettoyage vers des situations ou des étapes de processus dans lesquelles la contamination pose le risque le plus grand envers la qualité du principe actif ou produit final médicamenteux. C'est le cas notamment des étapes finales (n) de fabrication. La stratégie consiste dans une seconde phase à valider successivement les étapes n-1, n-2...
- De valider l'ensemble des matériels et équipements, un par un.
- De valider les équipements, en simplifiant la réalisation de la validation, par une méthode de groupage grâce à une analyse matricielle.

Le groupage apparaît, en validation nettoyage, comme un outil puissant. Il permet d'éviter de multiplier le nombre d'opérations de validation pour différents produits ou sur différents matériels, à condition que certains critères soient remplis [23]. Cette méthode sera développée ultérieurement, mais d'ores et déjà nous pouvons citer les deux grands types de groupage co-existant :

- **Groupage matériel**
- **Groupage produit** (utilisation du concept « Worst Case » ou « Pire des Cas »)

1.3 ACTEURS DE LA VALIDATION NETTOYAGE.

La validation du nettoyage s'inscrit dans un contexte global de validation au sein du site industriel. L'ensemble des départements et services doit être mobilisé depuis la conception du procédé de nettoyage jusqu'à sa validation.

Le Développement détermine :

- pour le produit en développement :

- les solvants du nettoyage
- les solubilités des contaminants potentiels dans ces solvants
- les éléments nécessaires de méthodes d'analyse pertinentes, les limites de détection
- si nécessaire, le devenir des contaminants potentiels au cours du procédé B.

Les Travaux Neufs prennent en compte les contraintes dues aux nettoyages dès la conception du matériel (conception du matériel, compatibilité solvant/matériel, ...).

Les Services Maintenance et Sécurité décrivent dans le mode opératoire d'utilisation du matériel et prennent en compte les risques et les précautions à prendre lors de l'utilisation du matériel et des nettoyages en terme d'environnement et de sécurité.

C'est au cours de l'**Industrialisation** des procédés que sont précisés :

- les modes opératoires de nettoyage et de prélèvement
- les modes opératoires de contrôle des nettoyages

Le procédé de production est validé durant cette phase.

Le Laboratoire de Contrôle détermine (et valide, si nécessaire, pour le passage en production) :

- les méthodes analytiques
- les limites de détection et de quantification

La Production et le Contrôle définissent la méthode d'échantillonnage compte tenu du matériel, des points critiques et de la précision des analyses.

En fonction des données précédentes, et en particulier du document d'utilisation du matériel, **la Production** définit :

- la faisabilité technique, humaine et logistique
- le mode opératoire de nettoyage.

La Production et l'Assurance Qualité précisent, par matériel, les tailles de lot standard à prendre en compte dans le calcul de la contamination par matériel.

L'Assurance Qualité :

- définit les critères d'acceptation avec les différents spécialistes concernés
- valide les modes opératoires de nettoyage, d'échantillonnage et de contrôle ainsi que les documents de suivi.

Compte tenu de l'implication de l'ensemble des services et départements du site de production, certains **prérequis** doivent être réalisés afin de mener à bien la validation du nettoyage. Ces étapes préliminaires sont indispensables pour débiter tout processus de validation du nettoyage.

Par exemple il apparaît impensable et surtout difficilement défendable lors d'une inspection de débiter une validation sans que les équipements soient eux-mêmes qualifiés.

Après avoir déterminé le matériel ou les équipements sur lesquels la validation du nettoyage sera entreprise et ce en conformité avec la politique de validation du site, il convient dans un second temps de vérifier que les prérequis sont satisfaits.

2 PRÉREQUIS

2.1 QUALIFICATION DU MATERIEL.

L'ensemble des matériels doit être qualifié avant toute validation nettoyage. Cette qualification est une étape bloquante à la validation des procédures de nettoyage si elle n'est pas satisfaite. Comme nous l'avons étudié précédemment, l'installation, l'opération et la performance doivent être qualifiées, soit QI, QO et QP.

Ces qualifications sont gages de qualité et de sécurité.

Une des difficultés fréquemment rencontrée sur les sites est une absence de qualification des installations, avec la nécessité de valider le nettoyage.

Cette revue des prérequis a donc pour objectif de mettre « à niveau » la qualification et la validation au sein du site. Cependant, valider des équipements se trouvant sur le site depuis de nombreuses années et en parfait état de fonctionnement, n'est pas de toute première facilité.

La qualification de l'installation nécessitant une revue détaillée des différentes pièces de l'équipement, confirmant que l'installation d'un équipement est conforme aux spécifications et aux plans établis par l'utilisateur, selon les consignes du fournisseur, est contraignante à mettre en place. Le concept de validation ayant fait son apparition bien après l'installation des équipements, la documentation pouvant être recensée, quand elle existe, est souvent insuffisante. Une méthodologie différente doit être adoptée : la qualification est alors basée sur la documentation utilisateur existante.

De même, la qualification de la performance sera bien souvent démontrée sur l'historique de production.

Même si les qualifications sont difficiles à réaliser sur du matériel « ancien », elles doivent néanmoins faire l'objet d'un rapport ou d'un argumentaire, montrant que l'équipement est maîtrisé et donne des résultats parfaitement reproductibles.

2.2 METHODES D'ANALYSE

Tout comme les équipements, les méthodes d'analyse utilisées doivent faire l'objet d'une validation et doivent être validées avant le début de la validation du nettoyage.

La validation de ces méthodes a pour but de fiabiliser les résultats d'analyse. Il faut garder en mémoire qu'un nettoyage parfait n'existe pas, et qu'en conséquence, il faudra doser un ou plusieurs composants afin de prouver l'efficacité du nettoyage.

L'objectif de la validation d'une procédure analytique est de démontrer qu'elle est appropriée à l'usage auquel elle est destinée. Il est important de bien définir l'objectif de la procédure analytique considérée, car de cet objectif dépendent les paramètres de validation qu'il conviendra d'évaluer. Les différentes étapes de la validation des méthodes analytiques sont présentées en annexe 2.

Les paramètres de validation types à considérer sont les suivants :

- Exactitude
- Fidélité : répétabilité et fidélité intermédiaire
- Spécificité
- Limite de détection
- Limite de quantification
- Linéarité
- Intervalle de mesure

Très souvent, comme nous le verrons dans le choix du produit à analyser afin de prouver l'efficacité du nettoyage, les méthodes analytiques ne sont pas développées dans le but de la validation nettoyage. Ce prérequis est donc fondamental et relié directement à l'étude stratégique de la validation nettoyage. Le développement de telles procédures analytiques et leur validation sont souvent longs et complexes. Ainsi lors du choix analytique pour le produit ciblé « pire des cas », il convient de travailler de manière étroite avec le laboratoire de contrôle qualité, responsable des études analytiques, afin d'essayer de trouver une procédure analytique existante et de minimiser au maximum la perte de temps qu'engendrerait la création d'une procédure analytique.

Nous étudierons le choix de la méthode analytique par la suite.

2.3 PROCEDURE DE NETTOYAGE

La procédure de nettoyage est sans aucun doute le point clé de la validation. C'est sur cette procédure que **repose** la validation.

Une revue attentive de cette procédure doit être effectuée avant de débiter toute validation. Nous avons mis en évidence les paramètres critiques du nettoyage dans la seconde partie.

Rappelons simplement, que la plupart du temps, la validation du nettoyage doit être appliquée sur des procédures existantes, et que la finalité de la validation est de **montrer** et **prouver** que le nettoyage en place est suffisant et efficace.

Cependant ces procédures nécessitent d'être complétées et précisées. Très souvent les temps de nettoyage, les températures et les quantités de solvants utilisées ne sont pas précisés. Un **audit** sur le terrain auprès des opérateurs révèle de réelles différences quant à l'application des procédures si celles ci ne sont pas exhaustives.

L'ultime but de ces procédures est d'**assurer la reproductibilité** quelque soit la personne réalisant le nettoyage.

La revue de ces procédures est aussi de s'assurer que les opérateurs sont sensibilisés face à la bonne application des procédures. Ceci est d'autant plus vrai, si le contrôle du nettoyage se fait par contrôle visuel. Le « **visuellement propre** » doit être le même pour tout le monde, donc le personnel doit être formé. Nous étudierons ce cas dans les méthodes de contrôles du nettoyage.

En résumé, cet état des lieux devra vérifier que :

- Les procédures sont conformes.
- Les agents et le matériel de nettoyage utilisés sont qualifiés.
- Les opérateurs sont formés.
- Les utilités et les équipements sont qualifiés.

3 STRATÉGIE DE VALIDATION.

La stratégie de validation nettoyage est le fondement même de la bonne réussite d'une validation. La stratégie reposant elle même sur la politique de validation nettoyage du site. Elle doit être mise en place à la suite d'un raisonnement rigoureux. Trop souvent l'échec d'une validation nettoyage trouve son essence au sein de la stratégie développée.

Sur les sites multi-produits non dédiés, une méthode de groupage est souvent nécessaire [23] afin d'éviter de multiplier les validations, surtout quand un nombre important de principes actifs sont fabriqués. La stratégie développée ci-dessous s'applique donc aux sites multi-produits, mais également aux sites mono-produits. Le cas particulier de ces sites, comme nous l'avons vu, est la fabrication d'un produit unique, ne nécessitant en l'occurrence aucune méthode de groupage.

Il est important de rappeler que la validation du nettoyage doit être conduite sur **3 lots** distincts. La preuve de l'efficacité du nettoyage d'un ou plusieurs équipements ne peut être apportée qu'après avoir démontré lors de trois fabrications différentes que :

- **Les quantités résiduelles sont inférieures aux limites fixées**
- **Les nettoyages sont reproductibles**

3.1 MATRICE EQUIPEMENT(S) / PRODUIT(S)

L'objectif de cette étape est la constitution d'une matrice permettant de regrouper dans d'un même tableau et de manière synthétique les différents produits fabriqués au sein des différents matériels. Cette démarche devra cependant être largement documentée afin de la rendre transparente et accessible.

Matériel \ Produits	Mat. 1	Mat. 2	Mat. 3	Mat. 4	Mat. 5
Produit A	X		X	X	
Produit B	X	X		X	
Produit C			X	X	
Produit D	X				X
Produit E		X		X	

Tableau 3 : Matrice Equipements - Produits

Cette matrice permet ainsi de visualiser l'ensemble des produits ainsi que l'ensemble des équipements, et par la suite d'établir un regroupement des produits ou des équipements.

3.1.1 Regroupement des produits ou « worst case »

Le but de déterminer un « pire des cas » lors de la validation nettoyage est de valider le nettoyage d'un équipement voyant passer plusieurs produits, en ne considérant qu'un produit. L'intérêt de définir le « pire des cas » est de réduire le nombre d'essais à mettre en œuvre lors de la validation de nettoyage. Ce produit est déterminé selon différents critères :

- **Nettoyabilité** (solubilité)
- **Toxicité** (concentration)

Le contact avec le terrain est extrêmement important et primordial pour déterminer le pire des cas. En effet les opérateurs connaissent parfaitement les produits fabriqués et sont à même de répondre sur la difficulté de nettoyage de tels ou tels produits. Lorsque le nombre de produits est restreint, la recherche des solubilités des produits est envisageable dans un temps raisonnable, mais quant ce nombre augmente considérablement, il est aisé de comprendre l'avantage certain de demander l'avis et l'expérience des hommes de terrain.

Le cas idéal serait qu'en toute impartialité les opérateurs soient à l'origine de l'étude de criticité matériel/produit.

Le point crucial à considérer afin de pouvoir établir un regroupement et d'identifier un pire des cas en terme de nettoyabilité est que l'ensemble des produits fabriqués sur le matériel doit être nettoyé selon la **même** procédure de nettoyage.

Si il existe différentes procédures, le groupage n'est pas possible.

La **revue détaillée** des procédures de nettoyage, telle que décrite dans les prérequis est donc indispensable pour l'ensemble des produits, afin de pouvoir effectuer un groupage. Elle permet également de modifier les procédures de nettoyage de certains produits, après avoir vérifiée leur nouvelle efficacité, pour pouvoir effectuer ce groupage.

Au final, l'ensemble des produits, **moins critiques** que le « pire des cas », fabriqués sur le même matériel et selon la même procédure sont considérés comme **validés**.

Le tableau suivant montre que B a pu être identifié comme le pire cas en terme de nettoyabilité.

Produits \ Matériel	Mat. 1	Mat. 2	Mat. 3	Mat. 4	Mat. 5
Produit A	X		X	X	
Produit B	X	X		X	
Produit C			X	X	
Produit D	X				X
Produit E		X		X	

Tableau 4 : Matrice Equipements - Produits avec groupage produit

La validation de 1, 2 et 4 sera donc effectuée sur le produit B.

En résumé les **trois critères** principaux pour pouvoir effectuer un groupage sont :

- Les produits doivent être fabriqués sur le **même équipement**
- Les **procédures** de nettoyage doivent être rigoureusement **identiques**
- Les produits doivent être de **même type** : poudre, liquide, crème...

Cette approche doit néanmoins maintenir la stratégie de validation aussi simple que possible. Si un travail trop important doit être fourni pour justifier le « pire des cas » ou bien rencontrer les 3 critères principaux, indispensable au groupage, il est peut être plus judicieux de valider séparément chacun des produits. Rappelons que le groupage doit être vu comme un moyen de faciliter la validation et non comme un poids.

3.1.2 Regroupement des matériels « similarité »

Le but de regrouper les équipements est de simplifier la validation dans le cas où les équipements sont « similaires » ou « identiques ». L'objectif est également de simplifier la

validation en n'effectuant la validation uniquement sur un équipement représentatif de l'ensemble.

Tout comme pour l'approche « pire des cas », le regroupement des équipements n'est réalisable que si les **procédures de nettoyage sont identiques** pour l'ensemble des équipements.

Deux équipements sont « **identiques** » s'ils sont construits avec les mêmes matériaux, et possèdent les mêmes caractéristiques (volume, géométrie...). Les rapports de qualification de l'installation et de l'opération (QI et QO) sont des preuves tangibles pour justifier que les équipements sont identiques.

Exemple : deux réacteurs de 8000 litres en inox qualité 316L, double parois, avec double hélice

Deux équipements sont « **similaires** » s'ils sont construits avec les mêmes matériaux mais possèdent des caractéristiques différentes. Là encore, les rapports de qualification peuvent apporter la preuve de la similitude des équipements.

Exemple : deux cuves rondes en inox qualité 316L de 100 L et 1000 L.

Le tableau suivant montre que 1 et 4 ont pu être identifiés comme similaires.

Matériel \ Produits	Mat. 1	Mat. 2	Mat. 3	Mat. 4	Mat. 5
Produit A	X		X	X	
Produit B	X	X		X	
Produit C			X	X	
Produit D	X				X
Produit E		X		X	

Tableau 5 : Matrice Equipements - Produits avec groupage matériel

La validation sera effectuée sur le matériel 1-2 ou 2-4, et ce sur le produit B. Ainsi les matériels 1,2 et 4 seront validés pour l'ensemble de leurs produits.

Lorsque un regroupement d'équipements a été effectué, la validation du nettoyage peut donc s'effectuer indifféremment sur un ou l'autre des équipements représentatifs de l'ensemble. Néanmoins il apparaît judicieux de ne pas effectuer les 3 opérations de validation nettoyage

sur le même équipement. Par exemple, s'il y a deux réacteurs identiques ou similaires, il est préférable d'effectuer une opération sur l'un des réacteurs et deux opérations sur l'autre. Si trois réacteurs sont identiques, une opération sur chaque est préférable. Ces règles ne sont toutefois pas imposées par la réglementation, et il est probable que, pour des raisons de faisabilité, les trois opérations de validation soient effectuées sur le même équipement.

Bien que la qualification de l'installation et de l'opération ait prouvé la similarité des équipements, il apparaît parfois souhaitable, tout comme pour le regroupement des produits, de ne pas effectuer de groupage de matériel. Il demeure plus simple de valider séparément les équipements plutôt que de tenter une stratégie de regroupement difficilement défendable.

3.1.3 Avantages et limites des méthodes de groupage.

Un certain nombre d'avantages mais aussi de limites peuvent être mis en évidence dans les méthodes de groupage.

Avantages	Limites
<ul style="list-style-type: none">▪ Réduire le nombre d'essais à réaliser lors des validations. Seuls les pires cas sont suivis.▪ Avoir une connaissance précise du site. Les méthodes de groupages obligent à faire un état des lieux minutieux.▪ Harmoniser/Uniformiser les procédés de nettoyage.▪ Possibilité de ne pas revalider si un nouveau produit est introduit dans le procédé et si celui-ci ne considère pas un « pire des cas »▪ Gain de temps et d'argent	<ul style="list-style-type: none">▪ Faire du surnettoyage dans certains cas▪ Difficulté à faire un groupage au niveau des équipements

Tableau 6 : Avantages et limites des méthodes de groupage [23]

3.1.4 Groupage et base de données

Afin de faciliter la validation du nettoyage, et notamment d'avoir une vision globale des produits et équipements concernés par la validation, une base de données peut s'avérer être

une aide précieuse. L'ensemble des procédés de fabrication du site ainsi que les différentes étapes successives, précisant les matériels et équipements, sont saisis. Une consultation de la base permet d'obtenir rapidement une **matrice** équipements/produits suivant les différents atelier de production et permet d'identifier les équipements critiques.

En effet si la politique de validation du site est de valider les étapes finales de fabrication, la base de donnée permet, en plus d'identifier les matériels et équipements utilisés, de préciser à quel(s) stade(s) de fabrication le produit rencontre le matériel. Ceci est d'autant plus important que dans les industries chimiques ou de synthèses, très souvent le principe actif produit n'est obtenu que lors des étapes finales de fabrication et existe sous forme d'intermédiaires lors des étapes précédentes. Ainsi son identification et son dosage ne sont pas envisageables et réalisables avant les stades finaux de fabrication.

La base de données indique donc si l'identification ou le dosage du principe actif est possible ou bien s'il est nécessaire de rechercher la trace d'un autre intermédiaire.

Nous ne rentrerons pas dans le détail de la conception d'une telle base afin de ne pas alourdir ce travail. Une telle base peut être fournie via SAP ou tout autres systèmes d'information. Un exemple de base de données est fourni en annexe 3.

3.2 CRITERES D'ACCEPTATION.

Comme nous l'avons montré dans la partie sur le nettoyage, la courbe d'élimination des salissures ou souillures est une courbe exponentielle. Un nettoyage parfait n'est atteint qu'au bout d'un temps infini. En conséquence, le nettoyage n'est jamais parfait, et il demeure une certaine quantité résiduelle à la fin de tous les nettoyages.

Il est donc important de se fixer un critère d'acceptation afin de pouvoir statuer sur l'efficacité du nettoyage. La détermination de ce critère d'acceptation ou encore de la quantité résiduelle maximale admissible après nettoyage est une des étapes les plus délicates et les plus critiques dans la mise en place de la stratégie de validation [25].

L'évolution des méthodes et techniques analytiques, liées à la volonté d'obtenir des produits de plus en plus purs, imposent des quantités résiduelles tolérables de plus en plus basses. En

effet, les techniques permettent d'abaisser constamment les limites de détection et de quantification, renforçant ainsi l'idée que le nettoyage doit être de plus en plus efficace afin que la quantité résiduelle se trouve en dessous de la limite de détection, au risque d'aboutir à un échec lors de la validation et de remettre en cause le procédé de nettoyage lui même. Il n'y a pas si longtemps, la limite de détection était de 10 ppm pour certaines techniques. A l'heure actuelle, on peut atteindre une limite de 1 ppb voir 1 ppt avec les techniques les plus pointues. Mais est ce pour autant que l'on va tolérer une telle limite après nettoyage ?

Le problème majeur est, comme nous l'avons dit, de déterminer une quantité résiduelle tolérable et raisonnable.

Réglementairement, il n'existe pas d'exigence des critères d'acceptation. Selon le « Guide to inspections of validation cleaning processes », la FDA ne prétend pas fournir de spécifications concernant les critères d'acceptation, compte tenu de la multitude de produits fabriqués et des différentes formes existantes. Cependant ce guide précise que les limites doivent être logiques, pratiques, réalisables et vérifiables.

Ce guide propose quelques critères utilisés par certaines compagnies :

- **Critère du millième** (1/1000 de la dose thérapeutique)
- **Critère de 10 ppm**
- **Critère organoleptique** : critère de visibilité

Dans tous les cas, ces valeurs limites doivent être scientifiquement justifiées.

Ces critères définis dans l'article rédigé par L.FOURMAN et V.MULLEN [25] et repris par F.RENAUD [13], et présentés ci dessous :

3.2.1 Critère du millième :

Le risque calculé par ce critère est celui de concentrer une dose pharmacologiquement active du produit A dans la prise thérapeutique journalière du produit B.

Afin de se situer dans le cas le plus défavorable, on choisit de diviser la plus petite dose pharmacologiquement active de A par 1000 (facteur de sécurité) et on choisit le nombre maximal d'unités de B par jour.

Ce risque est « dilué » dans la taille du lot B : plus le lot B suivant est grand en terme d'unité de prise, moins le risque de réunir la Dose Journalière Thérapeutique (DJT) de A est grand.

La quantité résiduelle de A admissible est alors plus grande.

Enfin, le risque évalué entre les deux produits est ramené à la surface du matériel que A et B ont en commun : plus cette surface est grande, plus le risque de contamination est grand, et la quantité autorisée de A doit être petite.

Selon le critère du millième, la quantité de produit A en mg résiduelle par cm² ne doit pas dépasser :

$$0,001 \times \frac{DJT_{\text{principe actif A}}}{Nb_{\text{de prises par jour B}}} \times \frac{Nb_{\text{unités par lot B}}}{Surface\ commune\ entre\ A\ et\ B\ en\ cm^2}$$

3.2.2 Critère 10 ppm

Ce critère signifie qu'on ne doit pas retrouver plus de 10 parties de A dans 1 million de parties de B, autrement dit on ne doit pas retrouver plus de 10 mg de A dans un kilogramme de B.

Selon le critère de 10 ppm, la quantité de produit A en mg résiduelle par cm² ne doit pas dépasser :

$$10 \times \frac{Taille\ de\ B_{\text{en kg}}}{Surface\ commune\ entre\ A\ et\ B\ en\ cm^2}$$

Ce critère de 10 ppm est en réalité un critère empirique. On le retrouve notamment dans la pharmacopée, dans des lois réglementant l'usage de drogues...

3.2.3 Critère visuel

Le matériel ne doit montrer aucun résidu sur les surfaces en contact avec les produits. Les nettoyages doivent se répéter jusqu'à ce que l'aspect visuel du matériel soit exempt de résidus.

Pour la plupart des produits, la fraction active est visible entre :

$$1 - 4 \mu\text{g} / \text{cm}^2$$

FOURMAN et MULLEN [25], comme le reprend F.RENAUD [13], écrivent que la limite à retenir sera toujours la valeur la plus stricte des trois, et ceci lorsque les méthodes analytiques le permettent.

Cette affirmation mérite d'être discutée.

3.2.4 Discussion

Tout d'abord comment justifier que le critère le plus restrictif n'a pas été pris en compte lorsque les méthodes de détection ne permettent pas d'atteindre cette valeur ? Peut on raisonnablement soutenir que le site ne dispose pas de moyens adaptés pour quantifier une telle limite, alors que la réglementation (FDA) impose de remettre constamment en cause les méthodes analytiques, et donc doit-on se contenter d'une limite plus haute afin de rencontrer la limite de détection et de quantification de la méthode ?

La seconde interrogation que pose cette méthode « du choix de la plus stricte des trois » est plus d'ordre éthique. Comment justifier une non homogénéité des limites de quantités résiduelles sur l'ensemble des équipements d'un site. Peut on se tolérer 2 ppm sur le matériel à l'étape n-1 puis 8 ppm sur le matériel à l'étape n, parce que la surface commune entre A et B n'est pas la même ? Certains diront que oui, mais pour l'avoir vécu, il semblerait qu'une valeur commune soit beaucoup plus défendable envers une inspection.

3.2.5 Stratégie proposée

La stratégie proposée est d'adopter une politique d'ensemble pour le nettoyage et la validation du nettoyage, en terme de quantité résiduelle.

Le tableau ci-dessous propose un exemple de politique, basée sur l'expérience, en accord avec les méthodes de contrôle analytiques et les limites de détection et quantification les plus courantes, et qui, jusqu'à maintenant, n'a pas été remis en cause.

Il s'agit en fait de majorer les risques en fonction de la toxicité des principes actifs, sur un site multi-produits et ce pour l'ensemble des équipements.

	produit précédent		
produit fabriqué	Toxiques	Nocifs	Non nocifs
Toxiques	1 ppm	10 ppm	50 ppm
Nocifs	1 ppm	10 ppm	50 ppm
Non nocifs	1 ppm	10 ppm	50 ppm

Tableau 7 : Critères d'acceptation dans le cadre d'une politique de nettoyage

Exemple : si le produit A est considéré comme nocif et que par la suite, le produit B fabriqué est toxique, la quantité résiduelle tolérée sera de 10 ppm. Si un produit C, non nocif, est ensuite fabriqué sur le même équipement, alors la quantité résiduelle sera de 1 ppm.

Par la suite, ces valeurs doivent être justifiées scientifiquement.

La justification est faite par le calcul du **MACO** « Maximum Allowable Carry Over » [21]. Cette méthode, reconnue et éprouvée, consiste d'après les données toxicologiques ou les posologies, à calculer la quantité maximale tolérable résiduelle d'un produit A dans un produit B, en fonction des volumes produits, mais également des formes pharmaceutiques. Cette méthode permet de déterminer la quantité maximum tolérable de A dans B, sans que l'on puisse observer d'effet pharmacologique de A à la suite de l'administration de B.

Il existe **deux cas** pour calculer le MACO.

❶ **Les données thérapeutiques sont disponibles pour les deux produits.**

Cas de contamination croisée de deux principes actifs.

$$MACO = F_s \times \frac{DPP_A \times TLM_B}{DTJ_B}$$

DPP_A : Dose par prise de A

TLM_B : Taille de lot minimum B

DTJ_B : Dose thérapeutique journalière de B

F_s : Facteur de sécurité 0,01 pour voie cutanée
 0,001 pour voie orale
 0,0001 pour voie IV

Pour obtenir le MACO en ppm, il suffit de diviser le MACO par la taille du lot suivant et de multiplier par 10⁶.

❷ *Les données thérapeutiques sont disponibles uniquement pour B. Mais les données toxicologiques disponibles pour A.*

Cas de contamination d'un détergent ou intermédiaire (A) dans le produit fini (B).

Il faut donc calculer qu'elle serait la dose par unité de prise du produit dont les données thérapeutiques sont manquantes.

$$MACO = F_s \times \frac{DPPC_A \times TLM_B}{DTJ_B}$$

DPPC_A : Dose par prise calculée de A

$$DPPC_A = \frac{DL50_A \times PMA}{2000}$$

DL50 : Dose létale 50

PMA : Poids moyen d'un adulte (70 kg)

La quantité maximale résiduelle tolérable, issue de la politique générale du site, peut donc être **justifiée** par le calcul du MACO.

Dans l'hypothétique cas où la valeur trouvée par le calcul du MACO est inférieure à celle de la politique du site, il devra être nécessaire d'utiliser cette valeur afin de prévenir tout risque.

Il se peut également que lors de la détermination du « pire des cas », nous soyons confrontés à un dilemme. Le produit le plus difficilement nettoyable, « **worst case** » en terme de **nettoyabilité**, soit opposé à un produit plus facilement nettoyable mais extrêmement toxique,

« **worst case** » en terme de **toxicité**. Il convient donc pour calculer le MACO de prendre les données thérapeutiques ou toxicologiques du produit le plus toxique et d'effectuer la validation avec le produit le plus difficilement nettoyable.

Cela revient à se placer dans le « pire des cas » avec un produit difficilement nettoyable et extrêmement toxique (cas hypothétique).

Le MACO peut alors être exprimé par

$$MACO = F_s \times \frac{DPP_{\text{produit plus toxique}} \times TLM_{\text{min}}}{DTJ_{\text{max}}}$$

3.3 CRITICITE DU MATERIEL

Tout équipement ou tout matériel comporte des zones critiques, difficilement nettoyable et où le risque de contamination est important. Une connaissance parfaite de la configuration du matériel, ainsi que de sa géométrie permet non seulement d'**optimiser** le nettoyage, mais également de **réduire** le temps de contrôle et le nombre de prélèvement à effectuer.

La démarche est la suivante :

Tout comme pour la détermination d'un pire des cas en terme de nettoyabilité d'un principe actif ou produit, il est possible de déterminer non pas « des pires des cas » pour l'équipement mais des zones critiques. La stratégie proposée est de classer les différentes zones de l'équipement en fonction de leur criticité en terme d'**accumulation de produit** mais également en terme de **criticité de nettoyage**. En effet les zones où s'accumule le produit en fin de production ne sont pas forcément les plus difficiles à nettoyer, et des zones de faibles accumulations ne sont pas forcément nettoyées efficacement.

Ainsi nous pouvons établir une **criticité globale** en considérant l'accumulation produit et la difficulté de nettoyage.

Cette stratégie consiste par la suite à échantillonner uniquement les zones les plus critiques.

Si ces zones sont effectivement nettoyées efficacement, c'est à dire qu'elles peuvent être statuées comme « visuellement propre » et que la quantité résiduelle après nettoyage est

inférieure aux limites de la politique du site, alors nous pouvons être assurés que toutes les zones moins critiques ont été nettoyées efficacement.

La réalisation d'une telle étude de criticité s'effectue conjointement avec les opérateurs, et peut être résumée trois étapes :

- Découpage du matériel en zones et éléments faisant partie de ces zones.
- Définition de la criticité accumulation produit et nettoyabilité.
- Calcul de la criticité globale.

La partie la plus difficile est sans doute la définition de la criticité en terme d'accumulation produit ou de nettoyabilité. En effet une telle étude doit être le plus reproductible possible. La part de subjectivité de la personne réalisant cette étude doit être limitée.

Afin de pallier au manque de reproductibilité, le tableau ci-dessous précise comment mener à bien l'étude de criticité, et permet de classer les différents éléments de manière objective.

Pour chaque matériel de fabrication, un classement prenant en compte la difficulté du nettoyage des éléments et les zones d'accumulation du produit est effectué, selon trois niveaux :

Classement de difficulté des nettoyages des éléments :	
Niveau 1 :	Il existe des joints, coudes/angles, volume mort, piquage en verre. Immersion partielle et parties non immergées.
Niveau 2 :	Il n'existe pas de joints, coudes/angles, volume mort, piquage en verre. Immersion partielle et parties non immergées accessibles OU Il existe des joints, coudes/angles, volume mort, piquage en verre. Immersion complète
Niveau 3 :	Il n'existe pas de joints, coudes/angles, volume mort, piquage en verre. Immersion complète
Classement des zones d'accumulation de produit :	
Niveau 1 :	Très importante accumulation de produit
Niveau 2 :	Importante accumulation de produit
Niveau 3 :	Faible accumulation de produit

Tableau 8 : Classement de criticité nettoyage et accumulation

A l'issu de ce classement, la criticité d'un point d'accumulation pour un matériel est déterminée en suivant la matrice suivante :

		← Accumulation de produit		
		Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
↑ Difficulté d'accessibilité / de nettoyage	Niveau 1	1	2	3
	Niveau 2	2	4	6
	Niveau 3	3	6	9

Tableau 9 : Détermination de la criticité globale

Plus le niveau est bas (tend vers 1) et plus la ou les zones sont critiques.

Ainsi, d'après l'étude de criticité, un choix doit être fait au niveau de la stratégie de validation, en accord avec l'assurance qualité.

L'exemple ci-dessous décrit une stratégie adoptée en fonction de la criticité :

La méthode de validation sera modulée en fonction de la criticité des points d'accumulation :

- Pour les points critiques de niveau 1 et 2, le mode opératoire de nettoyage de routine devra impérativement décrire le nettoyage spécifique de ces points critiques. L'efficacité du nettoyage de routine sera vérifiée visuellement. Dans le cadre de la validation, on quantifiera les quantités résiduelles de produit après nettoyage de routine, afin de démontrer son efficacité.
- Pour les points critiques de niveau 3 et 4, la validation de nettoyage vérifiera l'efficacité du nettoyage de routine en contrôlant les quantités résiduelles de produit après nettoyage.
- Pour les points critiques de niveau 6 et 9, le nettoyage de routine, contrôlé visuellement, sera considéré comme satisfaisant.

Après avoir identifié le produit « pire des cas » sur lequel va s'effectuer la validation ainsi que les zones critiques du matériel, il convient de déterminer les méthodes d'échantillonnage.

3.4 PLAN D'ECHANTILLONNAGE.

Le plan d'échantillonnage a pour objectif de détailler les différentes étapes nécessaires à la réussite de la validation du nettoyage. Si la détermination du pire des cas dans le cadre de la validation du nettoyage des ateliers multi produits non dédiés est l'élément clé, le choix d'une méthode d'échantillonnage puis d'analyse conditionne également cette réussite.

Le plan d'échantillonnage s'organise autour de 3 axes [18]:

- Sélection d'une méthode d'échantillonnage
- Choix d'une méthode analytique
- Détermination du rendement de récupération

3.4.1 Méthode d'échantillonnage.

Il existe deux grandes méthodes d'échantillonnage [26]:

- l'essuyage ou swab test
- l'aspersion ou rinçage

Le choix de la méthode est directement conditionné par

- Le type de prélèvement à rechercher
- La zone ou la surface considérée
- Sa mise en œuvre
- Le rendement de récupération obtenu

Trop souvent, on trouve encore comme méthode d'échantillonnage « le prélèvement des eaux de rinçage ». Cette méthode longtemps employée pour des raisons de simplicité, n'est plus reconnue par la FDA. Elle consistait à analyser les eaux de rinçage après nettoyage et à rechercher les traces de contaminants. Cette méthode n'est plus valable dans le cadre de la validation du nettoyage, mais reste acceptable en contrôle de routine.

3.4.1.1 Essuyage.

Cette méthode est encore connue sous le nom de *swabing* ou *swab sampling*.

Elle consiste à essuyer une surface délimitée de façon à recueillir sur le swab la contamination résiduelle de l'équipement.

Ce swab peut être de différentes natures. Il peut s'agir d'un écouvillon, d'une compresse ou encore d'un morceau de tissu imprégné ou non d'un solvant.

L'emploi du solvant a pour but de faciliter la dissolution de la contamination et son absorption au sein du swab. Cependant il doit être choisi en considérant plusieurs facteurs :

- Le pouvoir solubilisant du solvant
- L'agressivité vis à vis des surfaces prélevées
- La non dégradation du produit solubilisé
- La non toxicité du solvant afin que ce dernier ne devienne pas source de contamination

Cette méthode s'applique à toutes sortes de matériel et permet de cibler précisément les zones critiques.

Cette technique est préconisée par la FDA et possède l'avantage d'associer une action chimique et mécanique.

▲ Valeur cible

Connaissant la surface totale de l'équipement, ainsi que la quantité maximale résiduelle tolérée justifiée par le calcul du MACO, on peut déterminer la quantité maximale résiduelle admissible par unité de surface.

$$\text{Limite tolérée par unité surface} = \frac{\text{Qté maximale admissible en ppm} \times \text{taille lot suivant}}{\text{Surface du matériel}} \times 10^6$$

Si la taille de lot est en gramme et la surface totale du matériel en cm^2 , la limite tolérée sera en $\text{gramme}/\text{cm}^2$.

▲ Technique essuyage

La technique d'utilisation d'un swab doit faire l'objet d'un protocole et d'une formation auprès des opérateurs. Ce protocole doit préciser le nombre de passage, la direction et le sens de passage lors de l'essuyage.

La zone à échantillonner doit être parfaitement définie et délimitée. En règle général, l'échantillonnage sera réalisé sur une zone de 5x5 cm.

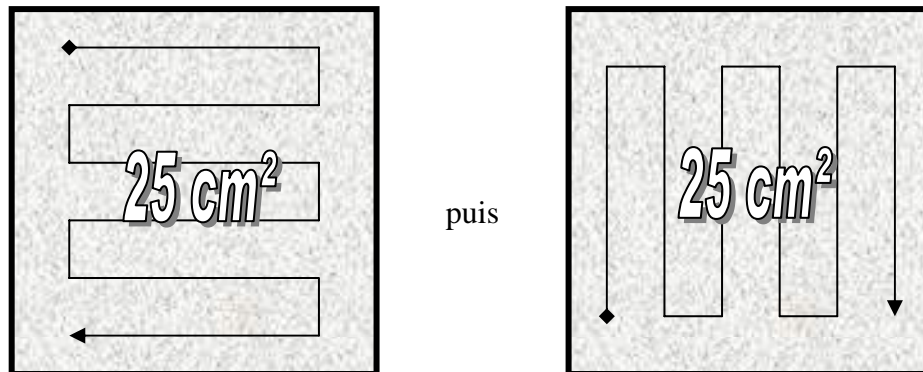


Figure 14 : Technique d'essuyage au swab

▲ Exploitation des résultats

Ainsi connaissant la surface échantillonnée ainsi que la quantité résiduelle après analyse, il est possible de comparer ce résultat à la valeur cible.

Quantité résiduelle / Surface échantillonnée < Limite tolérée.

Le support de prélèvement doit être le plus inerte possible afin d'éviter tout relargage de fibres sur l'équipement.

3.4.1.2 Aspersion ou rinçage

Cette méthode est également appelée *rinse sampling*.

Elle consiste à rincer ou pulvériser une quantité déterminée de solvant, le plus souvent l'eau, sur une ou plusieurs zones critiques.

Le solvant doit être choisi en fonction de la solubilité du produit recherché et doit posséder les mêmes propriétés que celui utilisé dans le cas d'un échantillonnage par essuyage.

L'avantage de cette méthode est qu'elle permet d'échantillonner une surface plus large et donc plus représentative de la propreté de l'ensemble des équipements. Le seul point négatif de cette méthode est sa très faible action mécanique.

▲ Valeur cible

Tout comme pour le cas du swab, il est nécessaire de connaître la surface totale de l'équipement, ainsi que la surface des zones échantillonnées. Le volume de solvant doit également être connu avec précision.

La valeur cible limite peut alors être calculée.

En définissant un volume **de solvant par unité de surface** pour les méthodes de rinçage, nous pouvons arriver à simplifier les calculs. Cela permet, de plus, d'avoir une politique globale pour cette méthode d'échantillonnage. Nous avons défini cette valeur à 1 L par m² de surface. En considérant l'eau comme solvant, cela revient à avoir un film de 1 mm d'épaisseur sur une surface de 1 m².

L'utilisation d'un tel ratio est intéressant car il permet, quelque soit la surface échantillonnée, d'avoir la même valeur cible pour les différents échantillons. En effet, implicitement nous considérons une répartition homogène de la salissure impliquant une proportionnalité entre la quantité de produit restant et la surface sur laquelle cette quantité est « ancrée ». Le volume de solvant étant proportionnel à la surface, la quantité de produit est par conséquence proportionnelle au volume.

Le fait de considérer une répartition homogène est tout à fait critiquable. Or si nous considérons que les salissures se concentrent sur des zones critiques, cela revient à augmenter la valeur de la limite tolérée : la quantité résiduelle admissible est la même mais la surface diminue. En considérant une répartition homogène, on se place donc dans le pire des cas.

$$\text{Limite tolérée par unité volume} = \frac{\text{Qté maximale admissible en ppm} \times \text{taille lot suivant}}{\text{Surface du matériel}} \times \text{Ratio volume-surface} \times 10^6$$

▲ Technique rinçage

L'utilisation d'un pulvérisateur est fortement conseillée pour les méthodes d'échantillonnage par rinçage. Il permet de quantifier avec précision le volume de solvant utilisé.

Il est cependant important de récupérer l'ensemble du solvant aspergé. L'échantillon doit être prélevé après homogénéisation de ce volume. Cette technique est connue sous le nom « échantillonnage de l'échantillon du rinçage » ou « sampling the sampling rinse ».

En effet si l'on échantillonne le solvant par la même technique que lors des contrôles de routine, c'est à dire en prélevant les dernières eaux de rinçage, l'échantillon obtenu n'est peut être pas représentatif de la routine. La quantité de produit résiduel peut être dissoute et

éliminée dès les premières eaux. Il est donc important de prélever l'échantillon sur l'ensemble du solvant utilisé.

▲ **Exploitation des résultats**

Ayant déterminé le volume de solvant utilisé pour l'échantillonnage, il est possible de comparer le résultat obtenu après analyse à la valeur cible :

Concentration échantillons < Limite tolérée

Il est à noter qu'il existe d'autres méthodes telles que les méthodes placebo consistant à fabriquer un produit exempt de principe actif et à rechercher les traces de contamination dans ce lot. Compte tenu des contraintes de production et du coût lié à de telles méthodes, celles-ci ne seront pas développées.

3.4.2 Méthode analytique.

Il existe deux grands types de méthodes analytiques : les méthodes **spécifiques** et les méthodes **non spécifiques**.

Le choix de l'une ou l'autre des méthodes doit se faire en fonction des critères de sensibilité, de limite de détection et de spécificité qu'elles permettent.

Celui-ci est surtout conditionné par la quantité maximale tolérée après nettoyage. La méthode doit donc être suffisamment sensible pour pouvoir détecter (limite de détection – LD) mais aussi quantifier (limite de quantification – LQ) le produit identifié comme « worst case ».

De plus, comme nous l'avons cité dans nos pré-requis, les méthodes analytiques doivent être elles-mêmes validées.

L'analytique est très souvent un obstacle plus ou moins dur à franchir concernant la validation du nettoyage. Les méthodes sont très souvent développées et validées pour le contrôle de la production et peu ou presque pas pour la validation du nettoyage. Il est important de prendre en compte ce facteur lors de la stratégie de validation nettoyage, car le développement d'une méthode peut s'avérer longue et coûteuse.

Le tableau ci dessous répertorie les méthodes disponibles et les plus couramment utilisées.

Méthode d'analyse	Caractéristiques				Applications	
	Sensibilité	Spécificité	Simplicité	Coût	Résidu chimique	Agent de nettoyage
Résistivité / conductivité	+	+	+++	++	Non	Oui
pH	+	+	+++	++	Non	Oui
Dosage Acide/Base	++	+	++	++	Non	Oui
Perte à la dessiccation	++	+	++	+	Oui	Oui
Spectrophotométrie UV / Visible	+++	++	+++	++	Oui	Non
CCM	++	+++	++	++	Oui	Non
HPLC	+++	+++	+	+++	Oui	Non
CPG	+++	+++	+	+++	Oui	Oui
Enzymatique	+++	+++	++	++	Oui	Non
TOC	+++	Non	++	+++	Oui	Oui

Tableau 10 : Caractéristiques des différentes méthodes analytiques [11]

Le débat le plus virulent concerne l'aspect **spécifique** et **non spécifique** des méthodes. Faut-il employer une méthode spécifique dosant uniquement un composé ciblé et faisant abstraction des possibles autres contamination, ou bien faut-il doser la contamination dans son ensemble sans en connaître la composition ?

La FDA répond à cette question en recommandant d'utiliser des méthodes plutôt spécifiques que des tests non spécifiques, lors de la validation nettoyage. Ces derniers demeurent néanmoins des techniques acceptables quand il s'agit de suivre périodiquement le nettoyage en routine.

Si une méthode non spécifique est utilisée en routine, la validation doit nécessairement éprouver cette méthode non spécifique par une méthode spécifique. Par exemple si le suivi du

nettoyage est effectué en routine par extrait sec ou TOC, la validation devra nécessairement prouver la validité de cette méthode par une méthode spécifique telle que HPLC.

La validation a donc pour objectif d'éprouver la méthode de routine mais également de corréler les deux méthodes. Ainsi à partir d'une méthode non spécifique en routine, on pourra connaître la quantité exacte de principe actif (quantité résiduelle).

	Méthodes spécifiques	Méthodes non spécifiques
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dose précisément le composé ciblé 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Développement facile ▪ Permet de détecter de multiples salissures
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Temps de développement long ▪ Temps d'analyse important ▪ Sous doser la quantité totale de souillures ▪ Très souvent coûteux 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ne permet pas d'isoler les composés dosés ▪ Critères d'acceptation peuvent être remis en cause même avec un nettoyage efficace

Tableau 11 : Avantages et inconvénients des méthodes analytiques [18]

3.4.3 Taux de recouvrement

La détermination du taux de recouvrement est une étape nécessaire dans le plan d'échantillonnage.

La détermination de ce taux permet de connaître avec précision la quantité de produit pouvant être récupérée grâce aux deux méthodes d'échantillonnage décrites précédemment.

La FDA précise que la détermination de ce taux est obligatoire et qu'aucun résultat ne peut être considéré comme valable si ce taux n'est pas déterminé.

La détermination du taux de recouvrement doit être fait en laboratoire dans des conditions similaires à celles de la routine [26].

Cette méthode consiste à déposer une quantité connue de produit, identifié comme « pire cas », sur une surface identique à celle de l'équipement, puis à appliquer la technique d'échantillonnage (swab ou rinçage). Par la suite l'échantillon est analysé selon la méthode analytique choisie.

La technique d'échantillonnage doit être identique à celle de la routine (même type de swab, même type de pulvérisation, même volume de solvant...)

Il s'agit réellement d'une simulation du nettoyage dans les mêmes conditions que la routine.

Le taux de recouvrement est par la suite calculé selon la relation suivante :

$$\text{Taux de recouvrement} = \frac{\text{Quantité mesurée}}{\text{Quantité déposée}} \times 100$$

Par exemple si on dépose 100 mg et que la quantité mesurée est de 90 mg, le taux de recouvrement sera de 90 %.

En réalité, le taux de recouvrement est une combinaison de plusieurs rendements.

$$\text{Taux de recouvrement} = \text{Rendement récupération} \times \text{Rendement analytique}$$

Le rendement de récupération est le rapport entre la quantité recueillie et la quantité déposée. Le rendement analytique est le rapport entre la quantité recueillie et introduite dans l'appareil et la quantité mesurée. En effet si l'on introduit 90 mg, l'appareil de mesure peut rendre comme valeur 89 ou 91 mg.

Lorsqu'il s'agit d'une méthode d'échantillonnage par swab, un troisième rendement intervient. Le rendement de désorption. Le produit recueilli au sein du swab doit pouvoir être désorbé dans un solvant afin de pouvoir être analysé. Il est en effet aisé de comprendre que le swab, quelque soit sa nature, n'est pas introduit directement dans l'appareil de mesure.

$$\text{Taux de recouvrement} = \text{Rendement récupération} \times \text{Rendement désorption} \times \text{Rendement analytique}$$

Le taux de recouvrement devra être supérieure à 50%. La FDA précise que l'industrie doit challenger ses méthodes analytiques afin d'obtenir un taux de recouvrement reproductible et utilisable pour les calculs. En général un taux inférieur à 50% doit remettre en cause la technique d'échantillonnage. Mais ceci n'est pas obligatoire. Dans le cas où le taux est supérieur à 100%, le taux de recouvrement à utiliser est 100%. Ce taux doit, de plus, être

scientifiquement justifié. Il sera appliqué aux résultats obtenus lors de l'échantillonnage afin de connaître avec précision la quantité résiduelle de produit sur les zones analysées [6].

3.5 DETERGENT.

Très souvent la quantité résiduelle de détergent après nettoyage n'est pas considérée. Bien que, comme nous l'avons vu dans la partie traitant du nettoyage, un des critères de sélection du détergent doit être sa facilité d'élimination, il n'en demeure pas moins que les détergents sont des composés chimiques, très souvent nocifs, qui sont eux même source de contamination. Il importe donc lors de la validation du nettoyage de prouver non seulement que le nettoyage est **efficace** mais également de prouver que le détergent n'est pas **source de contamination**. Il incombe de déterminer la quantité résiduelle de détergent après nettoyage.

La recherche d'éventuelles traces de détergent est encore trop souvent ignorée lors de la validation du nettoyage, bien que celle ci soit une exigence de la FDA [6].

Le point le plus problématique est que la composition des détergents utilisés est brevetée, donc les données inaccessibles. Il est alors extrêmement difficile d'obtenir leur composition afin de déterminer quels composants pourraient induire une contamination. Les études toxicologiques sont parfois disponibles auprès du fabricant. Celui-ci peut alors fournir des données concernant une éventuelle toxicité. A défaut il faudra considérer le produit comme nocif.

A partir de ces données, il est possible de calculer et justifier les limites de quantités résiduelles admissibles définies dans la politique du site, en considérant le détergent comme un produit chimique à part entière. Cette justification est réalisée par le calcul du **MACO**.

Il faut par la suite, tout comme dans le cas d'un produit résiduel, trouver une méthode analytique validée et suffisamment sensible pour pouvoir doser le détergent subsistant après nettoyage.

La difficulté à l'heure actuelle est sans doute de trouver et développer des méthodes avec une limite de quantification et de détection suffisamment basse pour rencontrer les exigences.

Cependant certains fabricants proposent des kits de validation des détergents ainsi que des techniques d'analyse pour en doser les traces.

Quelques méthodes peuvent être citées :

- **Test aux cristaux de camphre**

Dans une solution aqueuse, les cristaux de camphre ont la capacité de tourner rapidement sur eux mêmes. En présence de tensio-actifs, les cristaux de camphre sont mouillés, par le pouvoir mouillant du détergent, ce qui les empêche de tourner. Il faut donc constituer une gamme de dilution du détergent et observer à partir de quelle concentration ce phénomène s'atténue.

- **Test chimique**

Certains fabricants proposent des kits capables d'identifier une molécule clé entrant dans la composition du détergent (ex : ammonium quaternaire)

- **pH-métrie**

Bien souvent les détergents sont des composés acides ou basiques. Le rinçage s'effectuant généralement à l'eau de ville ou à l'eau osmosée, il est possible de déterminer une variation de pH en présence de détergent. Ces méthodes sont toutefois peu sensibles et ne peuvent rarement descendre en dessous d'une limite de détection de 10 à 20 ppm. De plus, la variation du pH de l'eau utilisée pour l'échantillonnage ou le rinçage peut fausser les résultats.

- **Test d'agitation**

La présence d'agent moussant dans le détergent provoque la formation d'un anneau de mousse lorsque l'échantillon est agité. L'épaisseur de l'anneau est proportionnelle à la quantité de détergent. La principale difficulté est la mesure de l'épaisseur de l'anneau. Très souvent il faut des concentrations élevées pour pouvoir observer ce phénomène.

3.6 VALIDITE DU NETTOYAGE.

Tout comme pour le détergent et les quantités résiduelles pouvant subsister après nettoyage, la définition d'un temps de validité pour le nettoyage est très souvent inapparent ou tout du moins n'apparaît pas clairement dans les protocoles ou les rapports de validation. Rappelons que ce point est également une exigence réglementaire, et la FDA demande de définir clairement les temps de latence entre la fin de production et le début du nettoyage, puis le

temps de la latence entre la fin du nettoyage et le début d'une nouvelle production. C'est sur ces deux paramètres que nous allons nous attarder.

3.6.1 Temps de latence entre la fin de la production et le début du nettoyage.

ou DEHT « *Dirty Equipment Hold Time* » [26]

La définition de ce temps de latence peut ne pas paraître évidente de prime abord. En effet, comme nous l'avons vu dans la partie traitant du nettoyage, la nature des souillures a la possibilité d'évoluer dans le temps. Cette évolution peut se traduire par un assèchement et une déshydratation de la souillure ou bien une prolifération bactérienne engendrant une nouvelle source de contamination non identifiée préalablement. Ces changements vont influencer l'efficacité du nettoyage. Il est facilement aisé de comprendre qu'un procédé de nettoyage développé pour une souillure humide ne va pas avoir la même efficacité sur souillure sèche.

Il est donc important de définir le temps de latence maximal entre la fin de la production et le début du nettoyage afin de se placer dans le « pire des cas » en terme de nettoyabilité. Ainsi en démontrant l'efficacité et la validité du nettoyage sur le temps maximal pouvant séparer la fin de la production et le début du nettoyage, on s'affranchit des éventuelles évolutions des souillures et de leurs influences sur le nettoyage.

Il est à noter cependant, que des souillures sont plus facilement éliminées après changement de leur forme. On constate parfois, dans l'industrie, que les opérateurs préfèrent laisser sécher certaines formes galéniques afin de faciliter leur élimination (plantes fraîches, poudre...). Dans ce cas il est important de définir un temps de latence minimal et un temps de latence maximal et d'effectuer cette validation sur les deux extrêmes afin de couvrir toute la plage.

La difficulté est de déterminer le temps de latence à adopter. Il n'y a pas de règle pour la définition de ce temps de latence (minimal ou maximal). Seule l'expérience sur le terrain et une enquête minutieuse auprès des opérateurs et de la production permettent de le ou les définir précisément. En général ce délai n'excède que très rarement 48 heures, compte tenu des contraintes de production.

Lors de la validation, il est important de documenter ce paramètre. Il doit apparaître clairement et le rapport de validation doit mentionner de manière précise que le nettoyage a été effectué après ce temps de latence.

3.6.2 Temps de latence entre la fin du nettoyage et le début de la production

Ou CEHT « Cleaned Equipment Hold Time » [26]

Ce deuxième paramètre est la clé de la validité du nettoyage. La définition de ce temps de latence ainsi que sa validité permettent de s'assurer que le matériel est maintenu dans un « état propre » et qu'il peut être utilisé dans le cadre d'une nouvelle production sans qu'un re-nettoyage soit nécessaire.

Le fondement de la définition de ce temps est basé sur le principe que « rien n'est nettoyé éternellement ». Tout équipement, non utilisé, est un jour ou l'autre inévitablement contaminé de nouveau de manière exogène (poussières, particules) ou endogène (bactéries, champignons). L'expiration de ce délai implique une nouvelle étape de nettoyage. Ce délai est en quelques sortes la « date limite de consommation » de l'appareil. S'il est aberrant d'acheter des produits alimentaires sans que figure une date de péremption ou de les consommer passé ce délai, alors il doit en être de même dans l'industrie pharmaceutique et chimique.

Bien entendu, la volonté commune est de fixer le temps de latence aussi grand que possible. Ceci est réalisable en maîtrisant les 3 paramètres suivants :

- Caractéristiques de l'équipement nettoyé
- Nature des contaminations possibles
- Conditions de stockage du matériel

Le plus souvent, après nettoyage, le matériel est maintenu dans des conditions de stockage adaptées, dont les éventuelles contaminations exogènes sont maîtrisées. Le principal problème est une contamination endogène des équipements. Le matériel est souvent stocké « humide », véritable oasis pour les bactéries. Si le matériel est stocké suffisamment longtemps dans cet état, il y a de très fortes chances pour voir l'apparition de contamination microbienne.

Il est donc important après nettoyage de s'assurer que le matériel est stocké dans des conditions adaptées afin de réduire le plus possible la contamination et de pouvoir prolonger au maximum le temps de latence. Les conditions de stockage peuvent se traduire par l'utilisation de housses de protection en plastique, le contrôle des paramètres du lieu de stockage (température, humidité, qualité de l'air...).

Tout comme pour le temps de latence précédent, la définition du temps de latence entre la fin du nettoyage et le début d'une nouvelle utilisation se fait en étroite collaboration entre le terrain et la production. L'objectif est de définir le temps de latence maximal afin de s'affranchir d'une étape de re-nettoyage. Il apparaît toutefois non souhaitable de tenter de définir un temps de latence irréaliste compte tenu des conditions de stockage, au risque d'aboutir à un échec lors de la validation. Par exemple, si le temps de latence maximal constaté, d'après l'historique de production n'excède jamais 2 mois, il n'est pas souhaitable de définir ce dernier à 6 mois et de s'évertuer à tenter de le prouver.

La méthode la plus probante afin de prouver la validité de ce temps de latence est de réunir des données scientifiques. Cela sous entend d'analyser les parois et les zones critiques de l'équipement, de rechercher les éventuelles contaminants identifiés, à l'expiration de ce temps de latence. Les contaminants les plus rencontrés sont la prolifération bactérienne et la poussière. La définition des critères d'acceptation est indispensable. Pour la poussière, le visuellement propre peut être acceptable. Pour la contamination bactérienne, les critères d'acceptation peuvent être, par exemple, ceux trouvés dans la pharmacopée pour l'eau osmosée, si cette dernière est utilisée dans le procédé et qu'aucune autre contrainte n'est liée à la production (production stérile, limite de contamination imposée sur produit fini...).

La validation de ce temps de latence reste extrêmement lourd ; le matériel nécessite d'être immobilisé afin d'atteindre l'expiration de ce délai et ainsi pouvoir pratiquer des analyses.

La validation requière également de documenter ce paramètre.

Une solution pourrait être de définir un temps de latence court et de valider celui-ci. Si ce délai expire, des analyses peuvent être réalisées dans les mêmes conditions et selon les mêmes paramètres que lors de la validation, afin de vérifier l'état « propre » de l'équipement. Si les résultats sont concluants, le temps de latence peut être étendu après justification et documentation. Le temps de latence est ainsi progressivement allongé. Cependant, dans le cas d'un échec, le matériel doit être re-nettoyé et re-testé.

3.7 MAINTIEN DE L'ETAT VALIDE.

Tout appareil ou équipement, que ce soit au niveau de sa qualification ou de son nettoyage, doit être **maintenu dans un état validé**. Il existe de nombreux facteurs influençant le

maintien de l'état validé. L'industrie pharmaceutique et chimique est un microcosme vivant, connaissant quotidiennement changements et déviations, introduction de nouveaux produits. Il est donc primordial de mesurer l'impact de ces modifications sur les procédés. La revalidation est un moyen de s'assurer de ce maintien. Elle doit prouver que les changements dans un procédé ou dans l'environnement du procédé, effectués intentionnellement ou non intentionnellement, n'affectent pas de manière significative les caractéristiques du procédé ou la qualité du produit.

La revalidation s'inscrit donc dans une politique de maîtrise des changements au sein du système d'assurance qualité.

3.7.1 Revalidation

La FDA, dans son guide sur la validation nettoyage [6], précise de manière *explicitement implicite* que la revalidation est doit être entreprise « quand celle-ci est requise ». Il convient alors de déterminer les conditions nécessaires à la revalidation. Deux cas distincts de revalidation sont à considérer [8] [22]:

- Revalidation en cas de changements du procédé ou d'introduction d'une nouvelle molécule
- Revalidation périodique à intervalles réguliers

3.7.1.1 Revalidation en cas de changements

Le premier type de revalidation est rencontré lorsqu'un changement significatif intervient sur le procédé de nettoyage. Toute la difficulté est de mesurer l'impact d'un tel changement et de définir ce qu'est un changement significatif. Ceci rentre dans le cadre d'une maîtrise des changements, où chaque « modification » est évaluée.

Certains changements apparaissent inévitablement comme « significatifs », tels que le changement d'une méthode d'aspersion ou bien le changement ou l'introduction d'un solvant dans la procédure de nettoyage.

Ces changements entraînent typiquement une revalidation du nettoyage avec de nouveau la mise en place de 3 opérations de validation. Le procédé est alors considéré comme un « nouveau » procédé de nettoyage dont l'efficacité et la validité doivent être démontrées.

Dans ce cas là, nous ne devrions pas parler de re-validation de procédé de nettoyage mais plutôt de validation. En effet le procédé a significativement changé.

Si certains changements apparaissent comme significatifs, d'autres portent à discussion. La variation de la concentration du détergent utilisé peut être considérée comme « mineure » mais peut influencer de manière significative le nettoyage, tout comme l'augmentation de la durée du nettoyage. Ces changements peuvent simplement faire l'objet d'une évaluation en laboratoire, mais peuvent nécessiter également la mise en place d'une opération de validation nettoyage afin de prouver qu'ils n'interviennent pas de manière significative sur le procédé de nettoyage.

3.7.1.2 Revalidation périodique

Le second type de revalidation est une « revue périodique ». Elle a pour but de s'assurer que le système est maintenu dans un état validé lorsque aucun changement significatif n'a été réalisé. Ceci peut être fait tous les 6 mois ou tous les ans. Il n'existe pas de règles concernant la planification d'une revalidation, l'assurance qualité doit évaluer, elle-même, la nécessité d'une telle revalidation.

Typiquement la « revue périodique » doit inclure les données et les paramètres du procédé de nettoyage afin de démontrer que le procédé est sous contrôle.

Ces données doivent contenir :

- Le contrôle de routine
- Les déviations
- Les actions préventives et correctives
- La maintenance des équipements
- Les données qualité produit

Si la revue de ces données montre que le procédé est toujours sous contrôle, un rapport doit être rédigé en incluant ces données et doit prouver que le procédé de nettoyage est contrôlé et que le procédé de nettoyage est maintenu dans un état validé.

Dans le cas contraire, une investigation doit être menée afin d'apporter des actions préventives ou correctives. Ceci implique également la mise en place d'une ou plusieurs opérations de validation nettoyage.

Les nettoyages manuels imposent cependant une approche différente. La revue périodique telle que décrite doit être réalisée, mais une opération de validation nettoyage doit être mise en place, même si l'ensemble des données collectées démontre que le procédé est toujours

sous contrôle. La revalidation d'un procédé de nettoyage manuel devra également démontrer que la formation des opérateurs à ce procédé est toujours valide.

Ceci est aisément compréhensible par le simple fait de la variabilité dans l'exécution d'un nettoyage manuel par une même personne au cours du temps.

En règle générale, rien n'impose à une compagnie de pratiquer une ou plusieurs opérations de revalidation chaque 6 mois, 1 an, 2 ans ou plus. Cependant il est nécessaire de démontrer, à travers une revue périodique, que le procédé de nettoyage est sous contrôle et maintenu dans un état validé, afin d'assurer une qualité constante du produit fabriqué.

3.7.2 Nouveau produit

L'approche matricielle développée dans la stratégie de validation du nettoyage est un outil puissant, permettant de réduire au minimum le nombre de validation. Rappelons que pour pouvoir appliquer une telle méthode, les procédures de nettoyage des produits doivent être rigoureusement identiques. Un des principaux inconvénients de cette méthode peut être la remise en cause de toute cette stratégie en cas d'introduction d'un procédé de fabrication d'un principe actif. Il faut donc garder à l'esprit qu'une telle stratégie « verrouille » les procédés de fabrication et les équipements, et que par la suite on ne peut pas décider d'utiliser tels ou tels équipements, dont la validation du nettoyage a été réalisée, par simple commodité ou pour voir comment un procédé de fabrication se comporte en conditions « réelles » lorsque le produit est en cours de développement.

Il est nécessaire d'évaluer le nouveau produit et de déterminer s'il constitue un nouveau « pire cas » ou bien s'il est couvert par le « pire cas » choisi lors de la validation nettoyage.

Dans le premier cas, une nouvelle stratégie de validation devra être développée puis appliquée, alors que dans le deuxième cas, le produit peut être introduit dans le procédé sans aucune modification, à la condition que son nettoyage suive la même procédure que les autres produits.

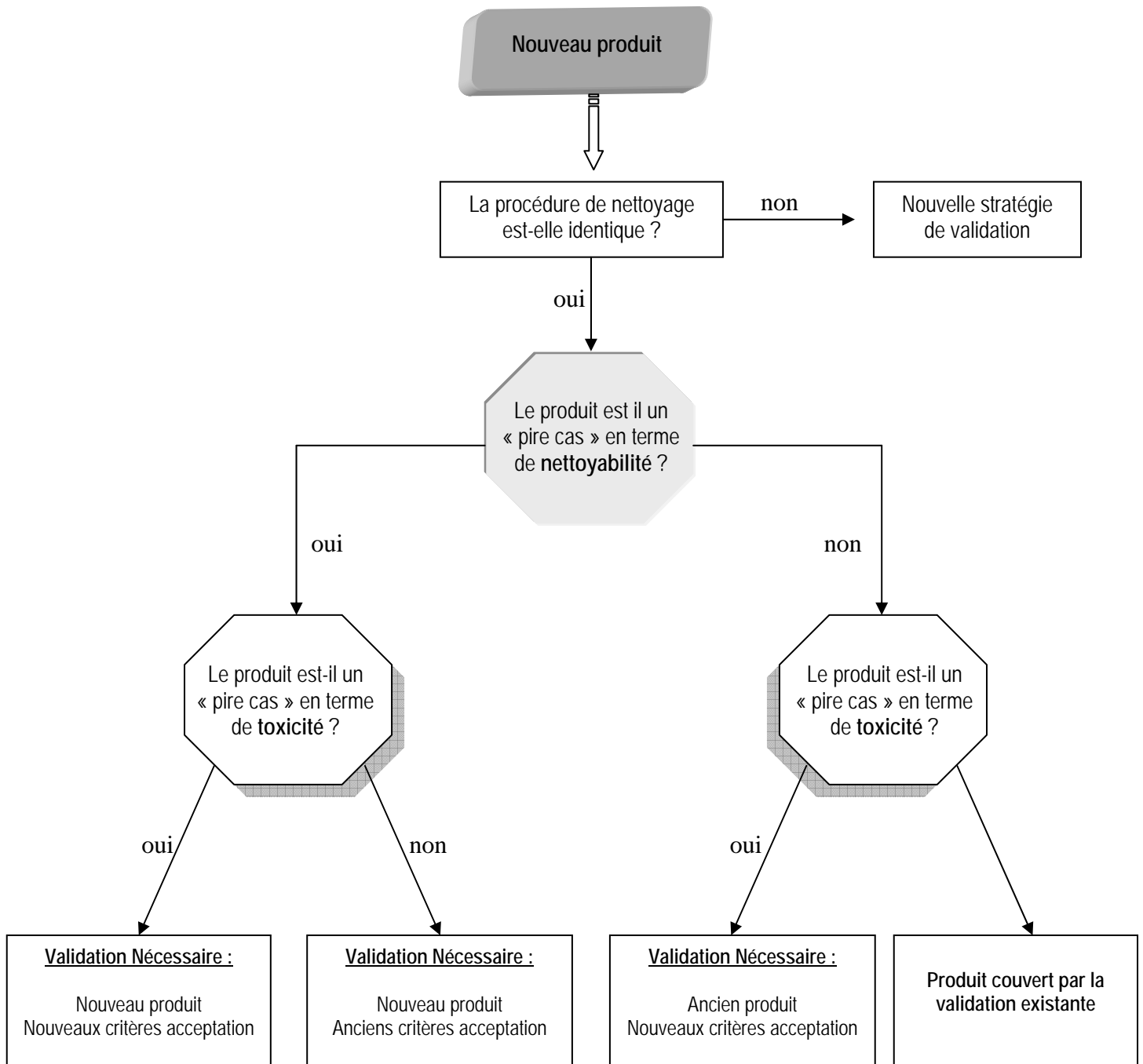


Figure 15 : Stratégie pour l'introduction d'un nouveau produit

3.8 SURVEILLANCE D'UN PROCEDE DE NETTOYAGE VALIDE

3.8.1 Paramètres

La surveillance et l'enregistrement des paramètres lors du procédé de nettoyage permettent de maintenir ce procédé validé [26]. Le terme surveillance fait référence aux mesures et actions (inspection visuelle par exemple) effectuées en routine, et qui se révèlent être, en réalité, des indicateurs concernant l'état validé du procédé.

Un des objectifs de la validation est de prouver que le nettoyage est efficace, tel que décrit dans les procédures, et que l'on peut réduire les contrôles effectués en routine, souvent lourds et longs. La FDA [27] précise « qu'une fois que la procédure de nettoyage a été validée, la firme n'est pas tenue d'avoir recours à des méthodes analytiques pour prouver la propreté du matériel », « une inspection visuelle, ainsi qu'un examen des eaux de rinçage peut être suffisant ».

En d'autres termes, l'analyse par swab des zones critiques en routine peut être réalisé mais n'est pas obligatoire.

Pour les systèmes de nettoyage en place (NEP ou CIP), la surveillance doit inclure les différents paramètres relatifs au lavage. Ces paramètres regroupent la durée des différentes étapes, les températures, les débits, les volumes, les pressions ainsi que la concentration du détergent. Cette surveillance peut également comporter une analyse non spécifique des eaux de rinçage telle que le TOC ou la conductimétrie. Elle doit inclure également une inspection visuelle de l'équipement.

Pour les nettoyages manuels, l'enregistrement des paramètres tels que la durée, la température, la concentration du détergent doit être effectué. Si un paramètre utile et approprié peut être mesuré sur les eaux de rinçage, il doit être effectué.

Une inspection visuelle est aussi primordiale, tout comme pour les procédés semi-automatiques ou automatiques.

Nous allons nous attarder sur un aspect critique, obligatoire lors de tout procédé de nettoyage : l'examen visuel de l'équipement.

3.8.2 Inspection Visuelle.

L'examen visuel des équipements est obligatoire après tout procédé de nettoyage. Cet examen révèle immédiatement si le procédé de nettoyage a été efficace. Il doit être conduit à la fin du procédé de nettoyage. Trop souvent encore, cet examen se limite à un « rapide coup d'œil » des surfaces. Celles-ci sont évaluées brièvement et si des traces demeurent ou persistent, l'opérateur très souvent gratte la surface ou effectue un simple rinçage. Ce comportement est à proscrire !

L'opérateur n'est pas la cause de ce comportement, même s'il en est à l'origine. La cause est la formation qu'il a reçue.

L'inspection visuelle peut s'avérer être un moyen efficace de contrôle de routine une fois le procédé validé, à condition que celui-ci soit effectué de manière rationnelle, à la suite d'une formation de l'opérateur au « visuellement propre ».

Il est donc important de former les opérateurs au contrôle visuel, afin que quelque soit l'opérateur, un standard soit établi et qu'une surface propre soit statuée « visuellement propre » par l'ensemble des personnes.

Ce contrôle visuel passe par la connaissance des zones critiques du matériel. Tout comme pour le cas de l'échantillonnage, si l'ensemble des zones critiques est « visuellement propre » alors on peut être assuré que les zones moins critiques sont également « visuellement propres ».

Le rôle de la validation sera ainsi de confronter l'enregistrement des paramètres de routine (aspect visuel) avec les résultats analytiques (méthode spécifique) effectués lors de la validation, afin de prouver que le contrôle visuel est suffisant et efficace.

Un des prérequis au « visuellement propre » est la formation à cette méthode de contrôle. Les opérateurs doivent être formés à l'aide d'un support adapté. Cette formation doit être enregistrée et évaluée afin de s'assurer de sa bonne compréhension.

Celle-ci se doit de finir et de préciser ce que l'on entend par « visuellement propre » afin de standardiser le contrôle et d'assurer une reproductibilité.

Le « visuellement propre » peut se définir comme *l'absence de toutes traces ou résidus de produits ou solvants, séchés ou collés, sur une surface sèche ayant été soumise à une étape de nettoyage adéquate.*

Afin de changer les comportements de opérateurs, il doit être précisé que toute surface ou équipement non « visuellement propre » doit être nettoyé de nouveau, en appliquant la procédure dans son intégralité. En effet si une zone critique n'est « pas visuellement propre » cela peut impliquer que d'autres zones n'ont pas été nettoyées efficacement.

Il est réellement important de choisir de manière rationnelle les paramètres à contrôler en routine, de façon à pouvoir être assuré du maintien sous contrôle du procédé de nettoyage, et de ne pas faire du monitoring uniquement parce que cela est une exigence réglementaire.

4 SYSTÈME DOCUMENTAIRE.

La validation est intimement liée à la documentation.

La documentation est le principal support d'une approche méthodique. Elle permet d'établir et de prouver une démarche censée, raisonnée, scientifiquement justifiée, apportant la preuve que le procédé est maîtrisé et contrôlé.

La documentation liée à la validation est une preuve et un élément de transparence vis-à-vis d'éventuelles inspections. Elle permet de retracer l'historique et l'ensemble des actions menées au cours de la validation.

Cette documentation est composée de :

- Un plan de validation
- Un protocole de validation
- Des fiches d'échantillonnage
- Un rapport de validation

Ce système documentaire peut également inclure les documents de formation relatifs à la bonne exécution des étapes de validation (formation au visuellement propre) ainsi que les documents relatifs aux études et simulation en laboratoire (taux de recouvrement).

4.1 LE PLAN DE VALIDATION.

Ce document décrit ce qui va être réalisé, la stratégie de la validation y est exposée clairement ainsi que les objectifs à atteindre. Il permet d'identifier le matériel et les équipements, de définir également les responsabilités de chacun et de vérifier que l'ensemble des prérequis sont satisfaits.

Ce document comprend les points suivants :

- ✓ Introduction
- ✓ Documents de références
- ✓ Responsabilités
- ✓ Objectifs de la validation
- ✓ Description des équipements
- ✓ Stratégie de validation
- ✓ Prérequis

- ✓ Calendrier

4.2 LE PROTOCOLE DE VALIDATION

Ce document décrit comment la validation va être réalisée. Il est directement en lien avec le plan de validation. Il rappelle les grandes étapes du procédé de nettoyage à valider, vérifie que les zones critiques du matériel sont bien prises en compte lors du nettoyage et précise les conditions et la mise en œuvre de l'échantillonnage.

Il comprend les points suivants :

- ✓ Introduction
- ✓ Documents de références
- ✓ Démarche de validation
- ✓ Description du nettoyage de routine
- ✓ Vérification de l'efficacité du nettoyage de routine
- ✓ Bilan des opérations de nettoyages

4.3 LES FICHES D'ECHANTILLONNAGE

Ces documents ont pour objectif de décrire de quelles manières les échantillons devront être prélevés. Ils précisent les volumes, les matériels à utiliser ainsi que les consignes de sécurité. Ils permettent de ne pas « surcharger » le protocole de validation.

4.4 LE RAPPORT DE VALIDATION

Ce document est rédigé à la fin de la validation, après résultats analytiques des échantillons. Il permet de regrouper l'ensemble des données et paramètres relatifs à la validation et à son déroulement.

Son objectif est de retranscrire les résultats de la validation et de les confronter aux critères d'acceptation définis dans la stratégie.

Il permet de conclure sur la validité du nettoyage, mais également de noter et justifier toutes déviations observées.

La conclusion de ce rapport doit statuer sur l'efficacité de la procédure de nettoyage à valider, ou bien proposer des modifications ou améliorations de la procédure.

5 AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA VALIDATION NETTOYAGE

La mise en place d'une stratégie va avoir des répercussions sur le fonctionnement de l'entreprise. Le tableau suivant confronte les avantages et les inconvénients afin d'évaluer les conséquences et de mesurer l'impact dans la mise en place d'une stratégie de validation nettoyage.

AVANTAGES		INCONVENIENTS	
MILIEU			
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Optimisation des flux ◆ Meilleure maîtrise de l'environnement du procédé 			
MATERIEL ET MAIN D'ŒUVRE			
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Optimisation des procédés de nettoyage 		<ul style="list-style-type: none"> ◆ Immobilisation du matériel de production et d'analyse 	
MAIN D'ŒUVRE			
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Valorisation du nettoyage en tant qu'activité pharmaceutique ◆ Valorisation de l'équipe ◆ Frein aux changements anarchiques dans les procédés 		<ul style="list-style-type: none"> ◆ Moyens humains nécessaires importants ◆ Nécessité de dégager du temps pour les différents acteurs ◆ Nécessité d'un chef de projet ◆ Nécessité d'avoir recours à des forces extérieures : stagiaires, consultants 	
METHODES			
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Conformité aux exigences réglementaires ◆ Meilleure connaissance du procédé (points critiques) ◆ Démonstration de l'efficacité et de la reproductibilité des procédés de nettoyage ◆ Optimisation des plannings de production (campagne) ◆ Gain de temps pour la recherche des causes en cas de non-conformité ◆ Mise en place d'une méthodologie réutilisable 		<ul style="list-style-type: none"> ◆ Bouleversements des plannings de production (aménagement et désorganisation momentanée) 	
COUT			
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Réduction des coûts de contrôles, de leur complexité, des temps d'analyse ◆ Optimisation et maîtrise du coût des nettoyages 		<ul style="list-style-type: none"> ◆ Possibles investissements : <ul style="list-style-type: none"> - Remise en cause du matériel de nettoyage - Remise en cause du matériel de production (matériel dédié, nouveau matériel analyse, modifications des locaux) ◆ Diminution momentanée de la production 	

Tableau 12 : Avantages et inconvénients de la validation [1]

CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR : M.....

Le nettoyage est garant de la qualité du produit fabriqué. Il est donc primordial pour l'entreprise d'optimiser les procédés de nettoyage tant dans leur conception que dans leur application. Le nettoyage doit être considéré comme une étape de fabrication à part entière et non plus comme un « simple lavage ».

Une connaissance approfondie des sources de contamination et des zones critiques des équipements permet de diminuer très sensiblement le risque de non qualité. Tout procédé de nettoyage non maîtrisé entraîne inévitablement une augmentation des coûts de production et une diminution de la productivité.

La validation occupe une position stratégique dans la maîtrise des procédures de nettoyage et assure une qualité constante et optimale aux produits fabriqués.

Comme tout autre opération pharmaceutique, l'opération de nettoyage doit faire l'objet d'une validation, et ce conformément aux exigences réglementaires. Face aux multiples réglementations applicables, une étude approfondie a donc été nécessaire. Celle-ci a permis de dégager les points essentiels à considérer et ce aussi bien au niveau français, européen que mondial.

Cependant, avant de débiter toute validation, il est important de décider de la stratégie à adopter, de faire un état des lieux précis, et de bien cerner tous les points et paramètres critiques engendrant difficultés et complexité. Ceci passe inévitablement par une meilleure connaissance de la source et de la nature des contaminations (chimique, particulière et microbiologique) mais également par une maîtrise accrue des méthodes de nettoyage et des facteurs influençant sa qualité et sa reproductibilité (température, concentration, durée, action mécanique).

La validation doit être intégrée dans le cadre d'une politique globale de validation des procédés de nettoyage, après avoir identifié les besoins et les attentes de l'entreprise et s'assurer des moyens tant humains que financiers nécessaires à sa bonne exécution.

La finalité de ce travail a été de proposer une stratégie éprouvée, basée sur l'étude de la réglementation et la compréhension du procédé de nettoyage, afin d'appréhender dans les meilleures conditions possibles, la mise en place d'une validation.

Cette stratégie repose principalement sur les méthodes de groupage, en prenant soin de déterminer de manière rationnelle et scientifique le ou les « pire(s) des cas », dans le contexte des industries chimiques ou pharmaceutiques multi produits non dédiés. Soulignons toutefois que cette stratégie reste applicable dans le cas d'industries mono produit ou multi produits dédiés, mais est alors considérablement simplifiée.

Les trois étapes clés sont à la réussite d'une validation sont :

- La définition d'une politique globale en identifiant les équipements à valider (ensemble des matériels, matériels des étapes finales...)
- Une revue précise et minutieuse des prérequis (qualification du matériel, procédures de nettoyages et formation du personnel, validation des méthodes analytiques)
- L'élaboration de la stratégie basée sur le groupage et « les pires des cas »

Il demeure important de garder à l'esprit que si cette stratégie globale permet de simplifier considérablement la validation, il faut éviter de faire de la sur-validation au risque de se retrouver dans des situations fortes complexes en cas de modifications des procédés ou d'introductions de nouveaux produits.

Le Président de la thèse,

Nom :

Signature :

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

VU, LE DIRECTEUR DE L'INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES, FACULTE DE PHARMACIE

Pour le Président de l'Université CLAUDE BERNARD LYON I,

Professeur F. LOCHER

BIBLIOGRAPHIE

- [1] F. Laban, C. Bouloumie, M. Bousquet-Bedu, J. Cavil, A. Dumant, F. Durand *et al*, Validation des procédés de nettoyage, S.T.P Pharma Pratiques 2000, 10 (5) 270-271.
- [2] 21 Code of Federal Regulations – Parts 210 and 211, FDA, <http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm>, 2 janvier 2004.
- [3] R. GNASSOU, La validation des procédés de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : Méthodologie et application. Th D Pharm, Toulouse 3 ; 2003.
- [4] J.P. Vanhooydonck, Validation de nettoyage : un point clef des BPF, S.T.P Pharma Pratiques 2000, 10 (5) 266-269.
- [5] History of ICH, International Conference of Harmonization, <http://www.ich.org>, 29 février 2004
- [6] Guide to inspections of validation cleaning processes, FDA, July 1993.
- [7] Manufacture, processing or holding for active pharmaceutical ingredients, FDA, draft document. March 1998
- [8] « How to do » Document : Interpretation of the ICH Q7a Guide, APIC, September 2002 – Version 4.
- [9] Recommendations on : Validation Master Plan, IQ & OQ, Non Sterile Process Validation, Cleaning Validation, PIC/S, August 2001.
- [10] M. JOLICOEUR, Approche de la validation, Ecole Polytechnique de Montréal, 2003.
- [11] F. Laban, M. Cauwet, V. Champault, P.R. Dampfhofer, E. Delestre, S. Detoc *et al*, Validation of Cleaning procedures, S.T.P. Pharma Pratiques 1997; 7 (2) 87-127. oki schéma
- [12] F. FAUCHER, Nettoyage en production pharmaceutique, Th D Pharm, Limoges, 1995
- [13] F. RENAUD, Validation du nettoyage des équipements de conditionnement de formes sèches, Th D Pharm, Lyon I, 2003.
- [14] JP.GIRAUD, Validation du nettoyage, Application à différents matériels de production pharmaceutique, Th D Pharm, Lyon I, 1999.
- [15] R. BOUCHARD, La validation en industrie pharmaceutique, Th D Pharm, 2002
- [16] D. KLUGER, POCHARD, MROZEK, SCHLUSSER, VOGELE, BOUSSER *et al*, Hygiène en industrie alimentaire, Henkel France SA, 1981, 116 p.

- [17] JL SALAGER, Surfactifs : Types et usages, Universidad de los Andes, 2002
- [18] Cleaning Validation and Critical Cleaning Processes, Conference Proceedings - IVT, June 19-20 2002 ; Dublin, Ireland.
- [19] F. Laban, C. Bouloumie, M. Bousquet-Bedu, J. Cavil, A. Dumant, F. Durand *et al*, Choix et qualification des produits détergents et désinfectants, S.T.P Pharma Pratiques 1999, 9 (3) 251-257.
- [20] Directive sur la validation des procédés de nettoyage, document d'orientation, Santé Canada - Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments, 1er mai 2000.
- [21] Cleaning validation in Active pharmaceutical Ingredient Manufacturing Plants, CEFIC-APIC, September 6,1999 oki maco
- [22] Good Manufacturing Practice Guideline For Active Pharmaceutical Ingredients, ICH, July 23 1999. oki définition validation
- [23] M. Bousquet-Bedu, A. Dumant, Site pharmaceutique multiproduits : méthode de groupage en vue de simplifier la validation du nettoyage, S.T.P Pharma Pratiques 2000, 10 (5) 274-278.
- [24] J.Y. Lee, FDA compliance issues for cleaning validation, S.T.P Pharma Pratiques 2000, 10 (5) 292-295. worst case
- [25] Fourman Mullen, 'Determining cleaning validation acceptance limits pharmaceutical manufacturing operations', pharmaceutical technology, April 1993
- [26] Destin A. Leblanc, Cleaning Validation Technologies, Cleaning Memos, <http://www.cleaningvalidation/cleaningmemos>, 25 février 2004.
- [27] Human Drug cGMP FDA's second quarter, FDA, 2001