

## Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 29 novembre 2024

Par

Caroline GARRE

### **Optimisation de la stratégie des validations de nettoyage d'une industrie pharmaceutique produisant des médicaments humains et vétérinaires**

Thèse dirigée par Gaëlle BÉGAUD

Examineurs :

Mme. Gaëlle BÉGAUD, Maitres de Conférences des Universités- HDR, Chimie analytique et bromatologie, Faculté de Pharmacie de Limoges (Présidente du Jury)

Mme. Dominique CLÉDAT, Maitres de Conférences des Universités, Chimie analytique et bromatologie, Faculté de Pharmacie de Limoges (Juge)

Mme. Aurélie BERTHEAULT, Pharmacienne Responsable- Responsable Assurance Qualité Système, Europhartech (Juge)



## Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 29 novembre 2024

Par Caroline GARRE

### **Optimisation de la stratégie des validations de nettoyage d'une industrie pharmaceutique produisant des médicaments humains et vétérinaires**

Thèse dirigée par Gaëlle BÉGAUD

Examineurs :

Mme. Gaëlle BÉGAUD, Maitres de Conférences des Universités- HDR, Chimie analytique et bromatologie, Faculté de Pharmacie de Limoges (Présidente du Jury)

Mme. Dominique CLÉDAT, Maitres de Conférences des Universités, Chimie analytique et bromatologie, Faculté de Pharmacie de Limoges (Juge)

Mme. Aurélie BERTHEAULT, Pharmacienne Responsable- Responsable Assurance Qualité Système, Europhartech (Juge)

# Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

---

Le 1<sup>er</sup> janvier 2024

## Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

## Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

## Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

## Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

## Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

**Mme POUGET Christelle** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**M. TROUILLAS Patrick** Biophysique et mathématiques

**Mme VIANA Marylène** Pharmacie galénique

### **Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires**

**Mme. CHAUZEIX Jasmine** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**Mme DEMIOT Claire-Élise (\*)** Pharmacologie

**M. JOST Jérémie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

### **Maitres de Conférences des Universités – Universitaires**

**Mme AUDITEAU Émilie** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**Mme BEAUBRUN-GIRY Karine** Pharmacie galénique

**Mme BÉGAUD Gaëlle (\*)** Chimie analytique et bromatologie

**M. BILLET Fabrice** Physiologie

**Mme BONAUD Amélie** Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

**M. CALLISTE Claude** Biophysique et mathématiques

**M. CHEMIN Guillaume** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme CLÉDAT Dominique** Chimie analytique et bromatologie

**M. COMBY Francis** Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

**M. FABRE Gabin** Biophysique et mathématiques

**M. LABROUSSE Pascal (\*)** Botanique et cryptogamie

**Mme LAVERDET Betty** Pharmacie galénique

**M. LAWSON Roland** Pharmacologie

**M. LÉGER David (\*)** Biochimie et biologie moléculaire

**Mme MARRE-FOURNIER Françoise** Biochimie et biologie moléculaire

<b>M. MERCIER Aurélien</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>Mme MILLOT Marion (*)</b>	Pharmacognosie
<b>Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia</b>	Pharmacie galénique
<b>M. TOUBLET François-Xavier</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
<b>M. VIGNOLES Philippe (*)</b>	Biophysique et mathématiques

**(\*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)**

**Professeur associé en service temporaire**

<b>M. FOUGÈRE Édouard</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

**Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques**

<b>Mme MARCELLAUD Élodie</b>	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

**Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche**

<b>M. DELMON Cédric</b>	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
<b>M. HAMION Guillaume</b>	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
<b>Mme SONDA Amar</b>	Chimie analytique et bromatologie

**Enseignants d'anglais**

<b>M. HEGARTY Andrew</b>	Chargé de cours
<b>Mme VERCELLIN Karen</b>	Professeur certifié

# Remerciements

---

## Aux jurys

**Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Gaëlle Begaud** pour avoir présidé ce jury de thèse et pour son accompagnement précieux depuis mes premières années en licence BCM. Grâce à vos enseignements et à votre dévouement, j'ai pu développer des bases solides en chimie analytique, qui ont été déterminantes dans la réussite de mes projets professionnels. Votre soutien, vos exigences et votre enthousiasme pour la discipline m'ont inspirée tout au long de mon parcours, et je vous en suis profondément reconnaissante.

**Je souhaite également adresser mes plus sincères remerciements à Dominique Clédât**, qui m'a accompagnée avec bienveillance tout au long de ces dix années d'études. Je suis honorée et heureuse de vous compter parmi les membres de ce jury de thèse. Les moments partagés au sein de la promotion BCM lors de vos cours resteront gravés dans ma mémoire, tant pour la richesse des connaissances acquises que pour les échanges inspirants qui ont marqué mon parcours. Merci pour votre soutien et pour ces années de formation qui ont été si précieuses pour moi.

**À Aurélie Bertheault**, un immense merci de m'avoir accueillie une troisième fois pour mon stage et pour la confiance que tu m'as accordée. Ta gentillesse, ta disponibilité et le temps que tu as pris pour que nous avancions ensemble dans les validations de nettoyage ont été inestimables pour moi. Malgré les responsabilités exigeantes de ton rôle de Pharmacien Responsable, tu as su garder le cap. Tu peux être fière de ton parcours et de tout ce que tu as accompli – c'est une véritable inspiration. Merci pour tout.

## A ma famille

**Maman, Papa**, je vous dédie cette réussite, car elle est aussi la vôtre. Vous m'avez offert l'amour, le soutien et les outils nécessaires pour grandir et accomplir mes rêves. Je vous serai éternellement reconnaissante.

**Maman**, tu es une véritable source d'inspiration. Malgré les épreuves que tu traverses, ta force et ton courage m'impressionnent chaque jour. Je ne pourrais jamais te remercier assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Ta présence à mes côtés, même dans la maladie, est un réconfort immense. Tu as été mon soutien indéfectible à chaque étape, toujours prête à te battre pour que je puisse avancer sereinement. Ta persévérance, ton amour inconditionnel et

ta bienveillance me donnent la force de continuer, même dans les moments les plus difficiles. Je suis si fière d'être ta fille et je t'aime profondément.

**Papa**, bien que tu sois parti trop tôt, ton amour et ta présence continuent de m'accompagner chaque jour. Tu as été mon pilier, mon modèle, et je sais que sans ton humour et ta joie de vivre, je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. Ton absence est un vide immense, mais je sens toujours ta force en moi. Mon cœur est empli de souvenirs et d'une gratitude infinie. Merci de veiller sur moi, où que tu sois.

**Guillaume, mon grand frère adoré, alias Arcanin**, bien que tu m'aies faite crier (et rire) des centaines de fois, tu as toujours été un immense soutien pour moi. Ta manière de toujours voir les choses avec recul, et ta capacité incroyable à réussir dans tout ce que tu entreprends m'ont toujours impressionnée. Je serai toujours là pour toi, mais surtout pour te taquiner, car c'est l'un de mes passe-temps préférés. Je t'aime, Onee-chan (au passage j'attends toujours ma pierre feu).

**Sébastien, mon amour**, merci d'être à mes côtés depuis maintenant 8 ans. Tu n'as jamais cessé de croire en moi, de m'accompagner, de m'encourager, et de me soutenir. Tu as été présent dans les moments les plus difficiles de ma vie. Avec notre petit bébé où plutôt notre panthère Twix, tu me combles de bonheur chaque jour. J'espère que l'avenir nous réservera encore plein de bonheurs à partager ensemble. Je t'aime.

### **A mes amis**

**Souad, ma Sousou**, nos années d'études en licence BCM et en master DPS ont été incroyables à tes côtés. Nous avons tellement ri, surtout avec toute la promotion, je pense notamment à nos parties mémorables du jeu du loup-garou ! Merci pour tout, pour ta sagesse, ta bienveillance, et pour tous ces moments partagés. Je suis tellement heureuse que, malgré la distance, nous restions toujours en contact. Tu es une personne précieuse, et je suis chanceuse de t'avoir dans ma vie.

**Romane, ma sœur de passerelle**, depuis ce premier jour, tu es à mes côtés. Ensemble, nous avons traversé des moments difficiles, des phases de désespoir, de colère, mais aussi de joie et de fous rires. Nous avons bien ri, toujours à l'affût des potins pour égayer nos journées. Et aujourd'hui, nous y sommes arrivées. Ces années de pharmacie sont enfin derrière nous, un moment que nous avons tant attendu. Je suis fière d'avoir partagé ce parcours avec toi. Tu seras une pharmacienne incroyable. Nous l'avons fait et haut la main.

**Laureline, ma Loulou-chan**, qui aurait cru qu'une amitié à distance née au collège puisse durer aussi longtemps ? Qui aurait cru qu'un simple commentaire sur Eklablog pour tes dessins allait créer cette amitié unique et précieuse ? Je repense souvent à ces soirées passées sur les blogs, nos fous rires dans l'univers des mangas... quelle nostalgie ! Bien sûr, nous avons chacune fait notre chemin, rencontré de nouvelles personnes qui sont devenues des amis chers à nos cœurs. Mais jamais nous ne nous sommes oubliées. Même si on ne se voit pas tous les ans comme certains amis le feraient, tu es et tu resteras la plus belle des rencontres. J'espère que cette amitié continuera pour toujours.

### **A mes collègues de Meymac**

Chers collègues de Meymac, je tenais à vous adresser un immense merci ! **Sylvie, Florence, Copain, le magasin, la production, la Gazelle...** J'ai passé de super moments à vos côtés. Bien sûr, il y a eu des moments difficiles, mais on a su se marrer et garder le sourire ensemble ! Vous êtes vraiment des collègues en or, et vos blagues me manquent énormément. Le monde pharmaceutique est petit, et j'espère sincèrement avoir l'occasion de vous revoir très vite. Jacquille la fripouille vous remercie !

### **A mes collègues de Clermont-Ferrand**

**Je tiens tout particulièrement à remercier Pascale**, qui fut à la fois ma maîtresse de stage et une collègue précieuse. Malgré les épreuves que tu as traversées ces dernières années et les défis quotidiens, tu as toujours été présente et prête à rendre service. Je n'oublierai jamais nos échanges enrichissants qui m'ont permis de grandir et de m'améliorer jour après jour. Merci pour ta bienveillance, merci d'être la meilleure des collègues. Du fond du cœur, j'espère que l'avenir t'apportera la sérénité et la lumière que tu mérites (allez, plus que 6 ans !).

**Marlyse**, bien que nous n'ayons pas été dans le même service, j'ai passé d'excellents moments en ta compagnie, notamment lors de nos « tea times » où nous avons voyagé à travers le monde. Je garde un souvenir particulier du thé de Poutine, qui restera pour moi le meilleur. Je te remercie de m'avoir fait découvrir tes missions en qualification et d'avoir partagé tes connaissances sur les validations de nettoyage. Cela m'a été d'une grande aide et m'a permis d'apprendre beaucoup de choses, même si ce fut court. J'espère de tout cœur que tu trouveras également la sérénité que tu mérites dans les années à venir.

**Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toute l'équipe AQ : Miriane, Marion, Miléna, Mélaine, Fanny, Virginie, Éloïse, Anne-Nadine, Frédérique, Véronique, Éric, Frédéric, Eva, et Bénédicte ainsi que l'équipe du développement galénique et analytique, de la maintenance, à Clément, à l'équipe CQ, il y a beaucoup de monde et j'en oublie sûrement.** Merci pour votre accueil chaleureux et votre bienveillance. J'ai passé de très bons moments à vos côtés, et chacun d'entre vous a contribué à rendre cette expérience professionnelle plus enrichissante et agréable. Votre esprit d'équipe, vos conseils et votre bonne humeur au quotidien ont fait de ces mois de stage des moments précieux que je n'oublierai pas. Merci encore à chacun de vous pour votre soutien, votre disponibilité et votre bonne ambiance, qui ont grandement facilité mon intégration et mon apprentissage.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

AFNOR Association Française de Normalisation  
AFPA Association Française de Pédiatrie Ambulatoire  
APG Alkylpolyglucosides  
ARL Acceptable Residu Limit  
BPF Bonnes Pratiques de Fabrication  
CCM Chromatographie Couche Mince  
CHT Clean Holding Time  
CIP Cleaning in Place  
COT Carbone Organique Total  
CPG Chromatographie Phase Gazeuse  
CTA Centrale Traitement de l'Air  
CTAC Chlorure de Cétyltriméthylammonium  
CV Coefficient de Variation  
DHT Dirty Holding Time  
EDTA Acide Ethylènediaminetétraacétique  
EMA European Medicines Agency  
EPI Equipements de protection individuels  
FAT Factory Acceptance Test  
FDA Food and Drug Administration  
GMP Good Manufacturing Practices  
HPLC Chromatographie Liquide Haute Performance  
HSE Hygiène Sécurité Environnement  
IDC Indice de criticité  
ICH International Council for Harmonisation  
IPC In Process Control  
ISO International Organization for Standardization  
LAL Lysat d'Amoebocyte de Limule  
LOD Limite de Détection  
LOQ Limite de Quantification  
MACO Maximum Allowable Carry Over  
NEP Nettoyage en Place  
PDE Permitted Daily Exposure

PDV Plan Directeur Validation  
PFTE Polytetrafluoroéthylène  
QC Qualification Conception  
QI Qualification Installation  
QO Qualification Opérationnelle  
QP Qualification Performance  
SAT Site Acceptance Test  
SLS Laurylsulfate de Sodium  
SCR Substance de référence  
TACT Température Action Concentration Temps  
UFC Unité Formant Colonie  
URS User Requirement Specifications  
WC Worst-case  
ZAC Zone Atmosphère Contrôlée

# Table des matières

---

Introduction .....	22
I. La contamination .....	23
I.1. Les types de contaminants .....	23
I.1.1. La contamination particulaire .....	23
I.1.2. La contamination chimique .....	23
I.1.3. La contamination microbiologique (ou biocontamination).....	24
I.1.4. La contamination croisée.....	24
I.2. Les sources de contaminations par les 5M .....	25
I.2.1. Milieu .....	25
I.2.2. Matériel .....	25
I.2.2.1. Les équipements de production .....	25
I.2.2.2. Le matériel de nettoyage.....	26
I.2.2.3. Le matériel annexe.....	26
I.2.3. Main d'œuvre .....	26
I.2.4. Méthode .....	27
I.2.5. Matière .....	27
II. La maîtrise de la contamination .....	28
II.1. Maîtrise de la contamination par la méthode des 5M .....	28
II.1.1. Milieu .....	28
II.1.1.1. Conception des locaux.....	28
II.1.1.2. Traitement de l'air .....	28
II.1.1.2.1. Les Centrales de Traitement de l'Air (CTA) .....	29
II.1.1.2.2. Filtration de l'air .....	29
II.1.1.2.3. Les cascades de pression .....	29
II.1.1.3. Séparation des zones de productions .....	30
II.1.2. Matériel .....	30
II.1.2.1. L'identification .....	31
II.1.2.2. Entretien du matériel .....	31
II.1.3. Main d'œuvre .....	31
II.1.4. Matière .....	32
II.1.4.1. Identification et traçabilité.....	32
II.1.4.2. Contrôle en cours de process (IPC) .....	32
II.1.4.3. Déchets et rejets .....	32
II.1.5. Méthode .....	33
II.2. Maîtrise de la contamination par le nettoyage .....	33
II.2.1. Les différents types de nettoyage .....	34
II.2.1.1. Le nettoyage manuel.....	34
II.2.1.2. Le nettoyage automatique (NEP) .....	34
II.2.1.3. Le nettoyage semi-automatique .....	35
II.2.2. La méthode TACT .....	36
II.2.2.1. Le temps de contact.....	36
II.2.2.2. L'action mécanique .....	37
II.2.2.3. La concentration (action chimique).....	37
II.2.2.4. La température.....	37
II.2.3. Les agents de nettoyage .....	38

II.2.3.1. Les détergents .....	38
II.2.3.1.1. Les différents types de détergent.....	41
II.2.3.1.1.1. Les détergents acides .....	41
II.2.3.1.1.2. Les détergents alcalins.....	41
II.2.3.1.1.3. Les additifs.....	42
II.2.3.1.1.3.1. Les tensioactifs.....	42
II.2.3.1.1.3.2. Les séquestrants, ou les agents chélatants .....	43
II.2.3.1.1.4. Les autres additifs .....	44
II.2.3.2. Les désinfectants .....	45
II.2.3.2.1. Le désinfectant idéal.....	45
II.2.3.2.2. Les principales familles de désinfectants .....	46
II.2.3.2.2.1. Spectre d'activité des principales familles de désinfectant .....	46
II.2.3.2.2.2. Cible et mode d'action des principales familles de désinfectants.....	47
II.3. Conclusion sur la gestion de la contamination .....	49
III. La validation des procédés de nettoyage.....	50
III.1. Contexte réglementaire .....	50
III.2. La validation de nettoyage .....	51
III.2.1. Définition et objectifs de la validation de nettoyage.....	51
III.2.2. Les acteurs et responsabilités de la validation de nettoyage .....	52
III.2.2.1.1. Service Qualification/Validation .....	52
III.2.2.1.2. Service Assurance Qualité.....	52
III.2.2.1.3. Service Production .....	52
III.2.2.2. Service Contrôle Qualité .....	52
III.2.2.3. Service Développement analytique et galénique .....	53
III.2.2.4. Service HSE.....	53
III.3. Les prérequis à la validation de nettoyage .....	53
III.3.1. Les équipements à nettoyer .....	53
III.3.1.1. La planification .....	54
III.3.1.2. Le cahier des charges.....	55
III.3.1.3. L'analyse de risque .....	55
III.3.1.4. La qualification .....	56
III.3.1.4.1. La qualification de conception (QC) .....	56
III.3.1.4.2. Test d'Acceptation en Usine (FAT) .....	56
III.3.1.4.3. Test d'Acceptation sur Site (SAT).....	57
III.3.1.4.4. Qualification d'installation (QI) .....	57
III.3.1.4.5. Qualification opérationnelle (QO).....	58
III.3.1.4.6. Qualification performance (QP) .....	58
III.3.2. Les agents de nettoyage .....	59
III.3.3. Les procédures de nettoyage .....	59
III.3.4. La formation du personnel .....	60
III.4. La stratégie globale des validations de nettoyage .....	61
III.4.1. Choix de la politique des validations de nettoyage.....	61
III.4.2. Matrice de groupage produits/ équipements .....	62
III.4.2.1. Les prérequis .....	62
III.4.2.1.1. Données sur les produits .....	62
III.4.2.1.2. Données sur les équipements .....	62
III.4.2.1.3. Données sur les procédures de nettoyage.....	63
III.4.2.2. Détermination du produit « worst-case » .....	63

III.4.2.2.1. Choix du traceur des produits .....	64
III.4.2.2.2. Critères pour l'analyse de risque produit « pire cas ».....	64
III.4.2.2.2.1. La nettoyabilité .....	64
III.4.2.2.2.2. La solubilité .....	65
III.4.2.2.2.3. Le pourcentage de substances actives .....	66
III.4.2.2.2.4. Première cotation .....	66
III.4.2.2.2.5. La toxicité.....	67
III.4.2.2.2.6. L'activité thérapeutique .....	68
III.4.2.2.2.7. Deuxième cotation .....	68
III.4.2.2.2.8. Score final .....	69
III.4.2.3. Construction de la matrice groupage produits/équipements .....	70
III.4.2.4. Avantages et inconvénients de la méthode de groupage .....	71
III.4.3. Choix des contaminants et détermination des critères d'acceptation .....	72
III.4.3.1. Les contaminants à prendre en compte lors d'une validation de nettoyage ..	72
III.4.3.2. Établissement des critères d'acceptation .....	72
III.4.3.2.1. Critère de propreté visuelle.....	72
III.4.3.2.2. Critère d'acceptation des contaminants chimiques à rechercher par la MACO .....	73
III.4.3.2.2.1. A quoi correspond l'approche du calcul par la MACO ?.....	74
III.4.3.2.2.2. Les différentes approches pour calculer la MACO.....	75
III.4.3.2.2.2.1. La MACO thérapeutique .....	75
III.4.3.2.2.2.2. La MACO 10 ppm .....	76
III.4.3.2.2.2.3. La MACO PDE .....	76
III.4.3.2.2.3. Établissement du critère d'acceptation des contaminants chimiques .....	77
III.4.3.2.3. Critère d'acceptation des agents de nettoyage .....	78
III.4.3.2.4. Critère d'acceptation des résidus microbiologiques .....	79
III.4.3.2.4.1.1. Médicaments stériles .....	79
III.4.3.2.4.1.2. Médicaments non stériles .....	79
III.4.3.2.4.1.3. Établissement du critère d'acceptation des résidus microbiologiques .....	80
III.4.4. Choix des méthodes de prélèvements et d'analyses .....	81
III.4.4.1. Les méthodes de prélèvement .....	81
III.4.4.1.1. Les méthodes directes.....	82
III.4.4.1.1.1. Prélèvements par swabbing .....	82
III.4.4.1.1.2. Prélèvements par écouvillonnage .....	83
III.4.4.1.1.3. Prélèvements par gélose contact .....	83
III.4.4.1.2. Les méthodes indirectes.....	83
III.4.4.1.2.1. Prélèvements par les eaux de rinçage .....	83
III.4.4.2. Les méthodes analytiques chimiques.....	84
III.4.4.2.1. Les méthodes spécifiques .....	84
III.4.4.2.2. Les méthodes non spécifiques .....	84
III.4.4.3. Les méthodes analytiques microbiologiques .....	85
III.4.5. Validation des méthodes de prélèvements et d'analyses.....	86
III.4.5.1. Validation d'une méthode analytique.....	86
III.4.5.1.1. La spécificité.....	86
III.4.5.1.2. La fidélité, répétabilité et reproductibilité .....	86
III.4.5.1.3. La linéarité .....	87

III.4.5.1.4. La justesse .....	87
III.4.5.1.5. L'exactitude .....	88
III.4.5.1.6. La limite de détection (LOD) .....	88
III.4.5.1.7. La limite de quantification (LOQ).....	88
III.4.5.2. Validation de la méthode de prélèvement .....	89
III.4.5.2.1. Taux de recouvrement.....	89
III.4.5.2.2. Conditions des essais.....	94
III.4.6. Les conditions de mise en œuvre d'une étude de validation de nettoyage .....	95
III.4.6.1. Justifications des points de prélèvements .....	95
III.4.6.2. Durée de validité du nettoyage.....	96
III.4.6.2.1. La durée de campagne.....	96
III.4.6.2.2. Dirty Holding Time (DHT).....	96
III.4.6.2.3. Clean Holding Time (CHT).....	97
III.4.6.3. Le nombre de runs de validation .....	98
III.4.6.4. Maintien de l'état validé et revalidation .....	98
III.4.6.4.1. Monitoring.....	98
III.4.6.4.2. Validation périodique .....	99
III.4.6.4.3. Revalidation.....	99
III.5. La documentation des validations de nettoyage.....	99
III.5.1. Plan de validation .....	99
III.5.2. Mode opératoire .....	100
III.5.3. Protocole de validation .....	100
III.5.4. Rapport de validation.....	101
IV. Cas pratique.....	103
IV.1. Politique des validations de nettoyage et contexte.....	103
IV.1.1. Présentation de l'entreprise.....	103
IV.1.2. Politique des validations de nettoyage .....	103
IV.1.3. Contexte .....	103
IV.2. Détermination des produits « worst-case » .....	104
IV.2.1. Choix du traceur.....	104
IV.2.2. Critères pour l'analyse de risque worst-case produit .....	104
IV.2.2.1. Ancienne approche.....	104
IV.2.2.2. Nouvelle approche.....	105
IV.2.2.3. Résultats de la nouvelle analyse de risque .....	106
IV.3. Approche matrice/équipement .....	106
IV.4. Détermination des critères d'acceptation .....	107
IV.4.1. Les contaminants à rechercher .....	107
IV.4.2. Le critère d'acceptation des particules .....	108
IV.4.3. Le critère d'acceptation des résidus chimiques .....	108
IV.4.3.1. Détermination du critère d'acceptation chimique du traceur a.....	108
IV.4.3.2. Détermination du critère d'acceptation chimique du détergent et autres résidus chimiques .....	109
IV.4.4. Le critère d'acceptation microbiologique .....	109
IV.5. Les méthodes de prélèvements et d'analyses .....	109
IV.5.1. Choix des méthodes de prélèvements .....	109
IV.5.2. Choix des méthodes d'analyses.....	110
IV.5.3. Validation de la méthode de prélèvement et d'analyse.....	110
IV.5.3.1. Validation de la méthode de prélèvement de résidus du traceur a.....	110

IV.5.3.1.1. Validation de la méthode d'analyse de résidus du traceur a .....	111
IV.6. Les conditions de mise en œuvre .....	113
IV.6.1. Recette de nettoyage du détecteur de métaux .....	113
IV.6.2. Les points de prélèvements .....	114
IV.6.3. La durée de validité .....	114
IV.6.4. Le nombre de run.....	114
IV.7. Résultats de la validation de nettoyage du détecteur de métaux pour une campagne de 4 lots .....	116
IV.7.1. Résultats bruts .....	116
IV.7.2. Interprétation des résultats à travers les cartes de contrôle.....	119
IV.7.2.1. Traceur a .....	119
IV.7.2.2. Microbiologiques.....	120
IV.7.2.3. Autres contaminants chimiques .....	121
IV.7.3. Conclusion intermédiaire.....	122
IV.8. Résultats du CHT .....	122
IV.8.1. Résultats bruts CHT .....	122
IV.8.2. Interprétation des résultats CHT.....	124
IV.8.3. Conclusion intermédiaire.....	124
IV.9. Résultats du DHT .....	124
IV.9.1. Résultats bruts DHT .....	124
IV.9.2. Interprétation des résultats DHT.....	126
IV.9.3. Conclusion intermédiaire.....	126
IV.10. Conclusion sur la validation de nettoyage du détecteur de métaux CEIA.....	126
Conclusion .....	127
Références bibliographiques .....	128
Annexes .....	131
Serment De Galien.....	138

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Approche des 5M basée selon le Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée.....	25
Figure 2 : Principe des cascades de pression (4) .....	30
Figure 3 : Le cercle de Sinner : les quatre facteurs du nettoyage .....	36
Figure 4 : Choix d'un détergent en fonction du type de souillure.....	39
Figure 5 : Efficacité du nettoyage en fonction de la nature du support.....	40
Figure 6 : Composition des détergents (12).....	41
Figure 7 : Structure d'un tensioactif (13) .....	42
Figure 8 : Les différents types de tensioactif (14) .....	43
Figure 9 : Spectre d'activité des principales familles de désinfectants .....	46
Figure 10 : Structure d'un Plan Directeur (22).....	54
Figure 11 : Les étapes de qualification .....	55
Figure 12 : Exemple de la matrice par groupage équipements/produits .....	71
Figure 13 : Approche des calculs des critères d'acceptation basée sur le risque patient .....	74
Figure 14 : Les limites recommandées de contamination microbiologique pour chaque classe en ZAC.....	79
Figure 15 : Composantes croissantes de la variabilité : répétabilité, fidélité intermédiaire (33) .....	87
Figure 16 : Schématisation des étapes de récupération, extraction et recouvrement (34) ....	91
Figure 17 : Exemple de l'ancienne l'analyse de risque « worst-case » produit.....	104

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Avantages et inconvénients du nettoyage manuel .....	34
Tableau 2 : Avantages et inconvénients du nettoyage automatique .....	35
Tableau 3 : Avantages et inconvénients du nettoyage semi-automatique.....	35
Tableau 4 : Mode d'action des principales familles de désinfectants .....	47
Tableau 5 : Score de nettoiyabilité .....	65
Tableau 6 : Score de solubilité .....	65
Tableau 7 : Score de la quantité de principe actif dans le lot .....	66
Tableau 8 : Score de toxicité avec la PDE.....	67
Tableau 9 : Score de toxicité avec la DL50.....	67
Tableau 10 : Score activité thérapeutique.....	68
Tableau 11 : Exemple d'analyse de risque "Worst-case" produit .....	69
Tableau 12 : Caractéristiques des méthodes de prélèvements microbiologiques .....	85
Tableau 13 : Liste des traceurs à rechercher par famille d'équipement .....	107
Tableau 14 : Résumé de la validation de la méthode analytique du dosage du traceur a dans les prélèvements de surface.....	111
Tableau 15 : Recette de nettoyage du détecteur de métaux CEIA selon la méthode TACT113	
Tableau 16 : Résultats du run 1.....	116
Tableau 17 : Résultats du run 2.....	117
Tableau 18 : Résultats du run 3.....	117
Tableau 19 : Résultats du run 4.....	118
Tableau 20 : Résultats CHT Run 1 .....	122
Tableau 21 : Résultats CHT Run 2 .....	123
Tableau 22 : Résultats CHT Run 3 .....	123
Tableau 23 : Résultats CHT Run 4 .....	123
Tableau 24 : Résultats DHT Run 1 .....	124
Tableau 25 : Résultats DHT Run 2 .....	125
Tableau 26 : Résultats DHT Run 3.....	125
Tableau 27 : Résultats DHT Run 4.....	125

## Table des graphiques

---

Graphique 1 : Exemple de représentation graphique des taux de recouvrement obtenus lors de la validation de la méthode prélèvement (34) .....	93
Graphique 2 : Carte de contrôle du traceur a - Détecteur de métaux.....	119
Graphique 3 : Carte de contrôle contaminants microbiologiques- Détecteur de métaux ....	120
Graphique 4 : Carte de contrôle de la conductivité - Détecteur de métaux .....	121

## Introduction

---

Dans l'industrie pharmaceutique, l'ensemble des processus de production, qu'il s'agisse de la fabrication, du conditionnement ou des contrôles, est essentielle pour garantir trois caractéristiques fondamentales d'un médicament : sa qualité, son efficacité et sa sécurité pour le patient. Durant son cycle de production, un médicament est susceptible d'être exposé à divers risques de contamination, notamment la contamination croisée, qui peut survenir lors de l'utilisation d'équipements partagés entre plusieurs produits.

Tout risque de contamination croisée doit être connu, reconnu et maîtrisé. Ainsi, l'une des mesures principales pour prévenir la contamination croisée est la validation du nettoyage. Cela consiste à démontrer scientifiquement et de manière documentée l'efficacité et la reproductibilité d'un processus de nettoyage. En somme, la validation du nettoyage a pour objectif de prouver que les surfaces des équipements ne présentent pas de contaminants résiduels au-delà d'un seuil d'acceptation prédéfini, assurant ainsi que le médicament reste sûr et efficace pour le patient.

Cette thèse se propose d'explorer l'élaboration et la mise en œuvre d'une stratégie de validation de nettoyage conforme aux exigences réglementaires des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sur un site de production de médicaments humains et vétérinaires, opérant en multiproduits.

Dans un premier temps, nous aborderons d'abord les diverses sources de contamination dans l'industrie pharmaceutique ainsi que les moyens de prévention associés.

Dans un second temps, nous détaillerons la stratégie globale de validation de nettoyage. Enfin, nous illustrerons un exemple pratique de mise en œuvre d'une validation de nettoyage conforme à l'Annexe 15 des BPF sur un site de production situé à Lempdes, spécialisé dans la fabrication de médicaments humains, vétérinaires, compléments alimentaires et alimentaires sous formes sèches et liquides.

# I. La contamination

---

La contamination est définie par la norme ISO 22716/2007 comme étant la présence d'éléments indésirables tels que des éléments chimiques, physiques et/ou microbiologiques dans le produit. Il s'agit d'un défaut de qualité du produit qui peut entraîner un risque pour le patient. (1)

La contamination d'un lot ou produit peut résulter de différents facteurs, tels que l'environnement, le personnel, les matières premières, le matériel de fabrication... Afin de garantir la sécurité des patients, l'efficacité et la qualité du médicament (incluant également la bonne maîtrise des procédés de fabrication), il est nécessaire d'identifier la source et la nature des différents types de contaminations dans l'industrie pharmaceutique, et ce aussi bien sur les sites multiproduits que monoproduits afin de mettre en place des moyens de lutte et de prévenir le risque de contaminations.

## I.1. Les types de contaminants

Selon les BPF, 3 grands types de contaminations doivent être considérées : particulaire, chimique et microbiologique. Ces formes de contamination peuvent être interreliées et se manifester sous forme de contamination croisée. Afin de mieux comprendre cette interrelation, il est essentiel de définir ces différents types de contaminants. (2)

### I.1.1. La contamination particulaire

La contamination particulaire englobe tous les éléments étrangers au médicament, c'est-à-dire les poussières, les fibres de tissus, les phanères du personnel (cheveux, ongles, peau) ou encore les insectes, qui ne font pas parties de la composition du produit fabriqué. Leurs origines sont multiples, ils peuvent provenir de l'usure des équipements, des vêtements, du renouvellement de la peau, ou encore des procédés de fabrication.

### I.1.2. La contamination chimique

La contamination chimique est liée aux substances actives des médicaments, ou aux agents de nettoyage, soit par transformation non contrôlée d'un des produits, soit par contamination croisée entre deux médicaments ou encore avec un agent de nettoyage. Ils font l'objet de seuil d'acceptabilité défini selon certains critères et un contrôle quantitatif doit être fait pour assurer la maîtrise de cette contamination chimique.

### **I.1.3. La contamination microbiologique (ou biocontamination)**

La contamination microbiologique provient de microorganismes tels que les virus, les bactéries, les levures, les moisissures, apportés par l'environnement, les matières premières, ou encore le personnel. Ces contaminants sont dépendants de certaines conditions de température, d'hygrométrie et de pH favorisant leur développement sur des surfaces.

### **I.1.4. La contamination croisée**

Les différents types de contamination cités précédemment trouvent leur point de convergence dans la contamination croisée. La contamination croisée est l'apport involontaire d'un produit ou de l'un de ses constituants dans un autre produit, de façon directe ou indirecte.

Par exemple, des particules résiduelles de poussière ou de tissu d'un lot précédent peuvent persister sur des équipements insuffisamment nettoyés et contaminer le lot suivant. De même, des résidus chimiques provenant de substances actives ou d'agents de nettoyage non complètement éliminés peuvent migrer vers le nouveau produit fabriqué. Enfin, les microorganismes s'ils ne sont pas correctement éliminés des surfaces et des environnements de production, ces derniers peuvent également contaminer les futurs lots de médicaments.

En somme, la contamination croisée intègre et amplifie les risques associés aux contaminations particulières, chimiques et microbiologiques.

## I.2. Les sources de contaminations par les 5M

La contamination d'un produit peut provenir de diverses sources, classiquement déterminées dans le diagramme d'Ishikawa : (3)

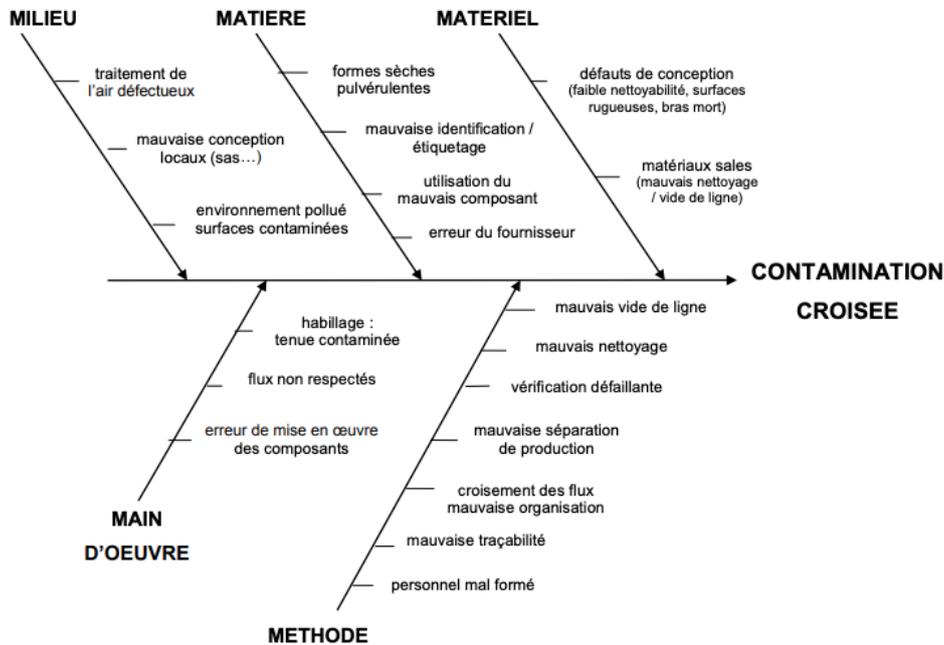


Figure 1 : Approche des 5M basée selon le Diagramme d'Ishikawa sur le risque de contamination croisée

### I.2.1. Milieu

L'environnement de production est une source potentielle de contamination des produits, principalement via l'air, mais également par l'état des surfaces et des locaux. Les contaminations peuvent être de nature particulière ou microbiologique, et leur maîtrise débute dès la phase de conception des locaux.

### I.2.2. Matériel

Il existe trois types principaux de matériel utilisés dans la production pharmaceutique : les équipements de production en contact direct avec le produit, le matériel de nettoyage, et le matériel annexe qui regroupe tout équipement utilisé ou présent lors de la production mais n'étant pas en contact direct avec le produit.

#### I.2.2.1. Les équipements de production

Les équipements de production représentent des points critiques en termes de contamination, notamment de contamination croisée, car ils interagissent directement avec le produit. Il est essentiel de s'assurer de leur qualification pour maîtriser les risques associés. Cependant, ces équipements doivent également être soumis à des maintenances préventives et correctives

régulières, car ils peuvent se détériorer de manière inattendue ou en raison de l'usure normale. Il est impératif de vérifier régulièrement qu'aucun point de rétention de matière ou de relargage de particules ne se forme sur ces équipements.

### **I.2.2.2. Le matériel de nettoyage**

En ce qui concerne le matériel de nettoyage, il joue un rôle clé dans l'efficacité des processus de nettoyage. Il doit être approprié à son utilisation et ne pas devenir lui-même une source de contamination. Ce matériel doit également éviter d'endommager les équipements de production ou les autres matériels qu'il nettoie et ne pas libérer de particules ou être un vecteur de contaminants. (3)

### **I.2.2.3. Le matériel annexe**

Enfin, tout matériel annexe présent lors de la production constitue un risque supplémentaire de contamination. Cela inclut des objets tels que le papier, les stylos et les outils de maintenance. La meilleure façon de gérer ce risque est de minimiser la quantité de ces objets dans les zones de production.

### **I.2.3. Main d'œuvre**

Le personnel constitue une source majeure de contamination, étant même la principale. Un individu immobile libère environ 100 000 particules de plus de 0,5 µm par minute. Ce chiffre augmente à 5 millions de particules lorsqu'une personne marche, et peut atteindre 30 millions lors d'une activité physique intense comme la course ou la danse. (4)

La simple présence d'une personne dans une salle induit un risque de contamination particulaire et microbiologique, car l'humain héberge des microorganismes sur sa peau, à la fois résidents et transitoires. Ces particules émises servent alors de support à ces microorganismes.

Le personnel peut également provoquer une contamination croisée chimique. Par exemple, en manipulant des matières premières lors de leur pesée, des particules peuvent être transférées d'une substance à une autre, créant ainsi un risque de contamination chimique.

#### **I.2.4. Méthode**

Les méthodes utilisées dans la production, la maintenance, le nettoyage, le contrôle, et le transfert peuvent être des sources potentielles de contamination croisée si elles ne sont pas correctement adaptées, définies, et rigoureusement suivies. Il est donc essentiel que le système d'Assurance Qualité soit soigneusement conçu et soutenu par une documentation bien gérée.

Chaque opération doit être clairement définie dans des documents qualité tels que des procédures, des instructions, ou des modes opératoires.

En pratique, le personnel doit suivre strictement ces procédures pour garantir le respect des BPF et prévenir tout risque de contamination croisée.

#### **I.2.5. Matière**

La « matière » englobe les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires (ou semi-finis) et produits finis, les fluides (eaux, gaz, vapeurs), les produits de nettoyage, les déchets, etc. Ils constituent la principale et la plus évidente source de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique.

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

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

## II. La maîtrise de la contamination

---

### II.1. Maîtrise de la contamination par la méthode des 5M

Au regard du diagramme d'Ishikawa précédent qui identifie les causes de la contamination croisée, il est nécessaire de mettre en place des moyens de prévention appropriés. Chaque aspect des 5 M (Matériel, Méthodes, Main-d'œuvre, Milieu, Matières) est associé à des mesures de prévention des risques de contamination détaillées dans les BPF.

#### II.1.1. Milieu

Selon le chapitre 3 des BPF, « *les locaux et le matériel doivent être **situés, conçus, construits, adaptés et entretenus** de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à **minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces** en vue d'éviter les contaminations, dont les **contaminations croisées**, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.* » (5)

Ainsi plusieurs mesures techniques ou organisationnelles pour limiter les risques de contamination croisée peuvent être mise en place comme en témoignent les exemples ci-dessous.

##### II.1.1.1. Conception des locaux

La séparation et l'organisation des équipements de fabrication et de conditionnement selon un flux de production logique et les niveaux de propreté requis sont des premières étapes cruciales pour prévenir toutes contaminations. Le revêtement des murs, sols et plafonds doit répondre à des critères stricts de nettoyabilité : ils doivent être lisses, sans zones de rétention potentielles comme des fissures ou des joints ouverts, et ne doivent pas relarguer de particules.

##### II.1.1.2. Traitement de l'air

L'air constitue un vecteur potentiel de contamination dans les environnements de production, où des normes strictes sont établies pour limiter les risques. Les zones à atmosphère contrôlée (ZAC) sont classées en différentes catégories (A, B, C et D) selon les BPF, chaque classification exigeant des niveaux de filtration et de pureté adaptés aux opérations réalisées. Pour assurer cette maîtrise, des systèmes spécifiques de traitement de l'air, intégrant des flux d'air contrôlés, des filtres et des cascades de pression, protègent à la fois les produits, les opérateurs et l'environnement de travail. (4)

#### **II.1.1.2.1. Les Centrales de Traitement de l'Air (CTA)**

Les CTA sont au cœur de la maîtrise des conditions d'air dans les ZAC. Ces équipements régulent précisément le débit d'air, la température et l'humidité des espaces de production, tout en assurant la filtration de l'air pour éliminer les contaminants potentiels. En maintenant les niveaux de surpression ou de dépression nécessaires entre les zones, les CTA favorisent la circulation d'un air de qualité adaptée à chaque catégorie de salle (A, B, C ou D), selon le type de production. La fiabilité de ces systèmes est essentielle pour éviter tout risque de contamination croisée, particulièrement si un même système alimente plusieurs zones de production. (4)

#### **II.1.1.2.2. Filtration de l'air**

La filtration et le renouvellement de l'air dans les zones de production sont essentiels pour garantir une qualité d'air adéquate au contact des matières. Selon l'évaluation des risques de contamination, il peut être nécessaire de choisir entre l'utilisation d'air neuf ou d'air partiellement recyclé, en ajustant les niveaux de filtration et les débits de soufflage et de reprise en fonction des exigences de propreté.

L'objectif principal de la filtration est d'empêcher les contaminants extérieurs de pénétrer dans la salle propre, d'éliminer les contaminants générés en interne (dus au procédé, aux équipements, ou au personnel) et, dans certains cas, de contrôler la qualité de l'air évacué lorsque des substances toxiques sont en jeu. Pour les produits à risque, comme les pénicillines, un système de traitement de l'air dédié est requis. Le choix du nombre et de la qualité des filtres dépend des résultats souhaités et peut inclure plusieurs niveaux de filtration, situés en sortie de la centrale de traitement de l'air ou directement à l'entrée des zones de production. (4)

#### **II.1.1.2.3. Les cascades de pression**

Pour limiter les risques de contamination croisée entre différents espaces de production, un système de cascade de pression est utilisé. Ce dispositif repose sur un gradient de pression contrôlé, conçu pour créer des niveaux de pression croissants en direction des zones les plus sensibles et critiques.

Dans ce système, la pression de l'air est maintenue plus élevée dans les zones de haute classification (comme les zones de classe A), ce qui réduit le risque de contamination en limitant les déplacements d'air non filtré vers ces zones. À mesure que l'on s'éloigne vers des espaces de moindre classification, comme les zones de classe B, C, et D, la pression diminue progressivement, pour atteindre la pression atmosphérique en dehors de ces environnements.

Ainsi, la circulation d'air est orientée des zones les plus contrôlées vers les moins contrôlées, minimisant la propagation de particules et d'impuretés. Une surpression, généralement comprise entre 10 et 20 Pascals, est maintenue dans les zones propres pour empêcher l'entrée d'air non filtré, grâce à un apport d'air neuf plus important que le volume d'air repris. (4)

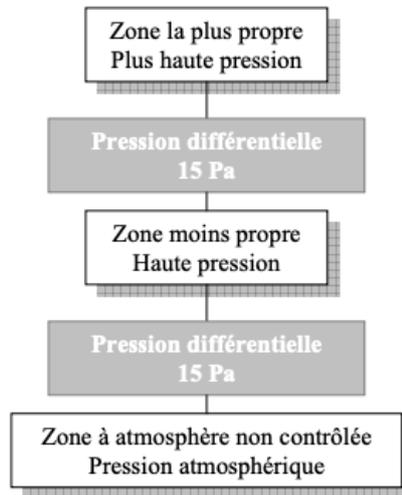


Figure 2 : Principe des cascades de pression (4)

### II.1.1.3. Séparation des zones de productions

Enfin, des mesures de séparations dans le temps et dans l'espace des activités de production peuvent aussi être mise en place. Par exemple, la production dans des zones séparées comme exigée pour des produits comme les pénicillines, les vaccins vivants, les préparations bactériennes vivantes et certains autres produits biologiques (séparation dans l'espace), ou encore la production par campagnes, c'est-à-dire plusieurs lots d'un même produit (séparation dans le temps).

### II.1.2. Matériel

Tout comme les locaux, la conception du matériel, doit être soigneusement étudiée pour minimiser les risques de contamination croisée des produits. L'utilisation de matériel dédié ou à usage unique est une méthode efficace pour réduire ces risques, cependant, cela peut s'avérer coûteux. Dans de tels cas, des mesures appropriées sont mises en œuvre pour prévenir les contaminations liées à l'utilisation de matériel partagé.

### **II.1.2.1. L'identification**

Chaque matériel et ligne de production doit être clairement identifié par rapport au produit qu'il contient, à l'aide d'une étiquette ou d'une pancarte mentionnant au minimum le nom du produit, le code article et le numéro de lot. Cette identification permet aux opérateurs de vérifier le statut et l'identification du matériel, contribuant ainsi à la prévention des contaminations croisées. Par ailleurs, le matériel de fabrication doit être étiqueté avec des indications de statut « nettoyé » ou « à nettoyer » pour éviter toute confusion entre un élément propre et un élément sale. Les équipements fixes tels que les tuyaux doivent également être clairement identifiés par un étiquetage approprié.

### **II.1.2.2. Entretien du matériel**

Les équipements doivent être conçus pour faciliter le nettoyage, en utilisant des surfaces lisses et facilement accessibles pour réduire le temps de nettoyage et prévenir la rétention de composants. Chaque lot de produit nécessite un nettoyage spécifique conformément aux procédures établies.

Il est crucial de sélectionner et d'utiliser le matériel de lavage et de nettoyage de manière à ne pas devenir une source de contamination.

Le matériel d'entretien et de maintenance, utilisé sur le site de production, ont également un impact. Le personnel doit être conscient des risques de contamination croisée, notamment lors d'interventions de maintenance dans des zones classées. Les outils de maintenance doivent être décontaminés avant d'entrer dans ces zones propres.

De même, les emballages et contenants de matières premières peuvent abriter des bactéries ou des particules, surtout s'ils sont en mauvais état. Il est donc essentiel de les décontaminer par aspiration ou essuyage humide avant leur introduction dans la zone de production.

### **II.1.3. Main d'œuvre**

C'est un aspect crucial de la prévention de la contamination croisée. Les BPF consacrent un chapitre entier au personnel, précisément le chapitre 2. (6)

Pour minimiser les risques de contamination par l'humain, il est essentiel que le personnel soit bien formé et respecte rigoureusement les règles d'hygiène. Cela inclut tout individu entrant dans la zone de production, qu'il s'agisse d'opérateurs ou de visiteurs.

Les règles d'hygiène comprennent :

- Un habillement approprié et propre (chaussures ou surchaussures, pantalons et vestes ou blouses, gants, masques chirurgicaux).

- Un lavage des mains rigoureux.
- L'interdiction de manger, boire, fumer ou mâcher.
- L'interdiction d'apporter de la nourriture, des boissons, des médicaments personnels ou tout autre effet personnel dans la zone de production.
- L'interdiction de porter des bijoux (colliers, bagues, bracelets, montres, boucles d'oreilles, piercings) et du maquillage.
- Une formation adéquate, est indispensable pour garantir la qualité de la production.

#### **II.1.4. Matière**

La contamination par la matière première constitue un risque significatif dans la production pharmaceutique. Une gestion rigoureuse de l'identification et de la traçabilité des produits est essentielle pour prévenir ce type de contamination.

##### **II.1.4.1. Identification et traçabilité**

Dès leur réception et tout au long de leur mouvement dans l'usine, tous les produits doivent être clairement identifiés. Chaque produit porte une étiquette visible mentionnant au minimum le code article, le numéro de lot et le libellé du produit. Le statut des matières doit également être clairement indiqué (en quarantaine, refusé, accepté, libéré, etc.). Seuls les produits conformes et acceptés peuvent être utilisés et introduits dans en production.

En ce qui concerne les produits de nettoyage, ces derniers doivent eux aussi être tracés, la définition de précautions d'emploi et de sécurité ainsi qu'une analyse de la composition des produits de nettoyage et une évaluation de la toxicité sont également des prérequis à l'utilisation de ces produits dans l'industrie pharmaceutique.

##### **II.1.4.2. Contrôle en cours de process (IPC)**

Pour garantir la qualité et la sécurité du produit, il est essentiel d'effectuer des contrôles en cours de production afin de détecter des anomalies. Des contrôles fréquents, par exemple toutes les heures, permettent de repérer rapidement toute contamination croisée.

##### **II.1.4.3. Déchets et rejets**

Dans les locaux, les déchets et rejets sont collectés dans des poubelles clairement identifiées et spécifiques à chaque type de déchet (par exemple, déchets solides et liquides dans les sas matières). À la fin de la production, tous les déchets et rejets doivent être évacués vers les zones désignées à cet effet.

### II.1.5. Méthode

Pour que les mesures visant à prévenir la contamination croisée soient efficaces, elles doivent être soutenues par une organisation méthodique et documentée. Cela implique la mise en place de documents qualité tels que des procédures, des instructions, ou des modes opératoires. Ces documents formalisent les pratiques et en assurent leur conformité avec les BPF. (7) En intégrant ces éléments de manière systématique, on garantit non seulement la mise en œuvre correcte des mesures de prévention, mais aussi la rigueur nécessaire pour maintenir des standards élevés en matière de sécurité et de qualité dans le processus de production.

### II.2. Maîtrise de la contamination par le nettoyage

Un des éléments clés pour lutter contre la contamination est le nettoyage. Les équipements utilisés sont souvent multiproduits, c'est à dire qu'ils servent à la fabrication de plusieurs produits différents. Cette polyvalence accroît le risque de contamination croisée en cas de nettoyage insuffisant du matériel en contact direct avec le produit. Pour garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments produits, un nettoyage rigoureux et validé est indispensable.

Le nettoyage, selon la norme AFNOR 50-109, est défini comme une « *opération qui consiste à éliminer d'une surface donnée toute souillure visible ou invisible pouvant s'y trouver* ». Il s'agit donc d'un moyen curatif essentiel pour maîtriser le risque de contamination croisée, en éliminant toutes les traces de souillures ou de contaminants. La réussite de cette opération repose sur plusieurs facteurs. (8)

Premièrement, il est essentiel de prendre en compte le type de souillures et de contaminants à éliminer. Les produits de nettoyage doivent être choisis en fonction de la nature chimique, microbiologique ou particulière des contaminants identifiés. Pour un même type de souillures, diverses familles de produits de nettoyage peuvent être envisagées. Le choix doit être justifié par les industriels selon un cahier des charges bien défini et une approche scientifique maîtrisée.

Deuxièmement, les conditions opératoires de nettoyage et le matériel à nettoyer jouent également un rôle crucial. Plus le nettoyage d'un équipement sale est retardé, plus le risque de croûtage des salissures augmente, rendant le nettoyage plus difficile. De plus, les équipements ayant des surfaces rugueuses présentent un risque accru d'incrustation des souillures, compliquant davantage le processus de nettoyage.

Enfin, la validation de la méthode de nettoyage est une étape indispensable pour garantir la qualité et la reproductibilité du nettoyage. Cette validation objective démontre que la méthode appliquée conduit aux résultats escomptés, assurant ainsi la maîtrise du risque de contamination croisée.

### II.2.1. Les différents types de nettoyage

Il existe plusieurs méthodes de nettoyage industriel adaptées aux différents besoins et contextes de production. Le choix de la méthode dépend souvent du type de surface à nettoyer, de la nature des contaminants et des exigences spécifiques en termes de temps et d'efficacité. Parmi les méthodes utilisées, on retrouve le nettoyage manuel, le nettoyage automatique, ainsi que le nettoyage semi-automatique.

#### II.2.1.1. Le nettoyage manuel

Ce type de nettoyage est principalement pour les équipements facilement démontables, transportables et en général difficilement nettoyables en raison de nombreux points de rétentions.

Tableau 1 : Avantages et inconvénients du nettoyage manuel

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"><li>• Permet de nettoyer des équipements de formes et tailles variées.</li><li>• Les opérateurs peuvent inspecter visuellement les surfaces pour s'assurer qu'elles sont propres.</li><li>• Possibilité d'adapter la méthode de nettoyage en fonction de la nature spécifique des contaminants et des surfaces à nettoyer.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Le nettoyage manuel peut être très chronophage, nécessitant beaucoup de temps et d'efforts.</li><li>• La qualité du nettoyage peut varier en fonction de l'opérateur</li><li>• Les opérateurs peuvent être exposés à des produits chimiques agressifs ou à des environnements de travail contraignants</li></ul>

#### II.2.1.2. Le nettoyage automatique (NEP)

Le nettoyage automatique est souvent désigné par l'acronyme NEP pour "Nettoyage en Place" ou "Cleaning in Place" (CIP) en anglais. Il ne nécessite pas forcément le démontage préalable des équipements et est utilisé dans l'industrie pharmaceutique, particulièrement pour les équipements de grande taille.

Ce type de nettoyage utilise des dispositifs comprenant généralement des buses de lavage, ou encore des jets d'eau sous pression dont les paramètres tels que la température, la durée et la concentration des agents de nettoyage peuvent être ajustés, rendant le nettoyage reproductible.

Tableau 2 : Avantages et inconvénients du nettoyage automatique

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet de nettoyer des équipements de formes et tailles variées.</li> <li>• Offre une qualité de nettoyage constante, minimisant les variations dues aux erreurs humaines.</li> <li>• Réduit l'exposition des opérateurs aux produits chimiques et aux risques associés au nettoyage.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'investissement initial pour l'achat et l'installation de systèmes automatiques peut être élevé.</li> <li>• Nécessite des compétences techniques pour l'installation, la maintenance, et le dépannage.</li> <li>• Moins adapté aux équipements avec des formes non standardisées</li> </ul>

### II.2.1.3. Le nettoyage semi-automatique

Le nettoyage semi-automatique combine des aspects des méthodes manuelles et automatiques, offrant une solution intermédiaire. Il est utile pour les équipements nécessitant un contrôle humain pour certaines étapes tout en automatisant d'autres parties du processus pour améliorer l'efficacité.

Tableau 3 : Avantages et inconvénients du nettoyage semi-automatique

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combine flexibilité et efficacité en permettant à la fois des interventions humaines et une automatisation des tâches critiques.</li> <li>• Automatise les aspects répétitifs du nettoyage tout en permettant des ajustements manuels selon les besoins.</li> <li>• Généralement moins coûteux que les systèmes entièrement automatiques, tout en augmentant la productivité par rapport au nettoyage manuel.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les étapes manuelles peuvent encore introduire des erreurs potentielles et des variations.</li> <li>• Nécessite l'entretien à la fois des composants manuels et automatiques, augmentant les besoins de maintenance.</li> </ul>

## II.2.2. La méthode TACT

Pour chaque mode opératoire, les paramètres critiques doivent être clairement définis et notés dans les modes opératoires de nettoyage des équipements pour s'assurer de la reproductibilité / répétabilité des méthodes de nettoyage.

La méthode TACT est un acronyme qui décrit une approche systématique et scientifique du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique. TACT signifie Temps, Action mécanique, Concentration (action chimique) et Température. Chacun de ces éléments joue un rôle crucial dans l'efficacité du nettoyage et doit être soigneusement contrôlé et optimisé pour garantir des résultats optimaux. (9)

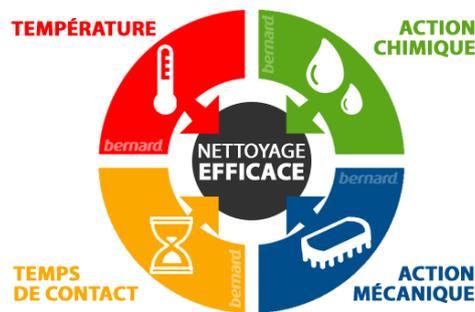


Figure 3 : Le cercle de Sinner : les quatre facteurs du nettoyage

### II.2.2.1. Le temps de contact

Le temps de contact entre la surface à nettoyer et la solution de nettoyage est un facteur essentiel dans l'efficacité d'un nettoyage. Ce temps est généralement établi après avoir défini le type d'application (nettoyage manuel ou automatique) ainsi que la concentration et la température cibles de la solution de nettoyage. Le temps de contact doit être suffisamment long pour garantir une bonne efficacité tout en étant optimisé pour répondre aux contraintes de productivité, de manière à ne pas immobiliser l'équipement plus longtemps que nécessaire. Un équilibre doit être trouvé pour que le temps de contact soit assez long afin que les agents de nettoyage puissent agir efficacement, mais suffisamment court pour éviter des arrêts de production prolongés et coûteux.

### **II.2.2.2. L'action mécanique**

L'action mécanique fait référence à l'utilisation de forces physiques pour aider à éliminer les contaminants des surfaces. Cela peut inclure le frottement manuel, les jets d'eau sous pression, les ultrasons, ou d'autres formes de mouvement mécanique. L'action mécanique est particulièrement importante pour les souillures tenaces ou incrustées. L'efficacité de cette action dépend de plusieurs facteurs, tels que la nature de la souillure, la configuration de l'équipement, le type de nettoyage (manuel ou automatique) et les matériaux utilisés.

### **II.2.2.3. La concentration (action chimique)**

La concentration des agents de nettoyage est un facteur clé pour assurer l'efficacité du processus de nettoyage. En effet, une concentration appropriée des produits chimiques permet d'éliminer efficacement les contaminants. Cependant, une concentration trop faible peut ne pas suffire à déloger les souillures, tandis qu'une concentration trop élevée peut être inutilement agressive, coûteuse et potentiellement dangereuse pour le personnel et l'environnement. De ce fait, les propriétés physico-chimiques des agents de nettoyage doivent être pris en compte afin de s'adapter au type de souillures à éliminer. Il est donc nécessaire de suivre les recommandations des fabricants et de valider les concentrations à utiliser.

### **II.2.2.4. La température**

Il est indispensable de déterminer la température optimale de la solution de lavage afin d'obtenir une meilleure efficacité du détergent et une bonne élimination des souillures. Certains détergents nécessitent souvent une température minimale pour obtenir le pouvoir détergent recherché. Des températures plus élevées peuvent augmenter la solubilité des contaminants, accélérer les réactions chimiques et améliorer l'efficacité globale du nettoyage. Cependant, des températures trop élevées peuvent endommager l'équipement ou les surfaces sensibles et augmenter les coûts énergétiques. Il est donc important de trouver un équilibre ainsi la validation doit inclure des tests à différentes températures pour déterminer la température optimale pour chaque type de nettoyage.

### **II.2.3. Les agents de nettoyage**

Les agents de nettoyage, comprenant à la fois les détergents et les désinfectants, doivent être choisis en respectant plusieurs critères pour garantir leur efficacité et leur sécurité :

- Ils doivent être aussi simples que possible, avec le moins de composants afin de minimiser les risques de réactions indésirables entre les différents composants.
- Ils doivent être compatibles avec les équipements de production et les matériaux des surfaces à nettoyer, évitant la corrosion et la dégradation pour ainsi prolonger la durée de vie des équipements et assurer la sécurité des opérations.
- Les agents de nettoyage doivent être les moins dangereux ou toxiques possible pour le personnel. Cela inclut la réduction des risques d'irritations, d'allergies, et de toxicité aiguë ou chronique, assurant ainsi un environnement de travail sûr.
- Ils doivent être solubles et faciles à éliminer, afin de s'assurer une application uniforme et une absence de résidus dangereux. De plus, ils doivent pouvoir être dénaturés facilement pour devenir inactifs et non toxiques après usage, minimisant les risques pour l'environnement et la santé humaine.
- Ils ne doivent pas générer ou transférer de contaminants afin de maintenir la propreté et la stérilité des surfaces et des environnements de production.
- Enfin, la toxicité des agents de nettoyage doit être bien documentée pour pouvoir évaluer les risques et de mettre en place des mesures de sécurité appropriées.

#### **II.2.3.1. Les détergents**

D'après la norme NF EN ISO 862, un détergent est une substance chimique utilisée pour nettoyer en éliminant la saleté, les impuretés et les résidus d'une surface. Il agit en dissolvant ou en dispersant les substances indésirables, facilitant ainsi leur élimination lors du rinçage. Les détergents contiennent généralement des agents tensioactifs qui réduisent la tension superficielle de l'eau, améliorant ainsi sa capacité à mouiller et à pénétrer les salissures, ce qui rend le nettoyage plus efficace. Ils peuvent également inclure des enzymes, des agents de blanchiment et d'autres additifs pour traiter des types spécifiques de taches et de contaminants. (10)

Le choix du détergent se fait en fonction de plusieurs critères :

- Le type de souillure
- L'aspect de la souillure
- La nature du support

- L'eau
- Le type de nettoyage
- L'écologie et coût

### **Le type de souillure**

Pour les souillures minérales telles que les dépôts de calcaire, la rouille et d'autres résidus inorganiques, des détergents à base d'acides sont souvent nécessaires. Les acides, comme l'acide citrique ou l'acide phosphorique, réagissent chimiquement avec ces dépôts minéraux pour les dissoudre et faciliter leur élimination.

En revanche, les souillures organiques telles que les huiles, graisses et autres matières biologiques requièrent des détergents à base d'alcalins. Des substances alcalines, comme l'hydroxyde de sodium (soude caustique) ou le carbonate de sodium (soude), saponifient les graisses et les huiles, les transformant en savons solubles dans l'eau.

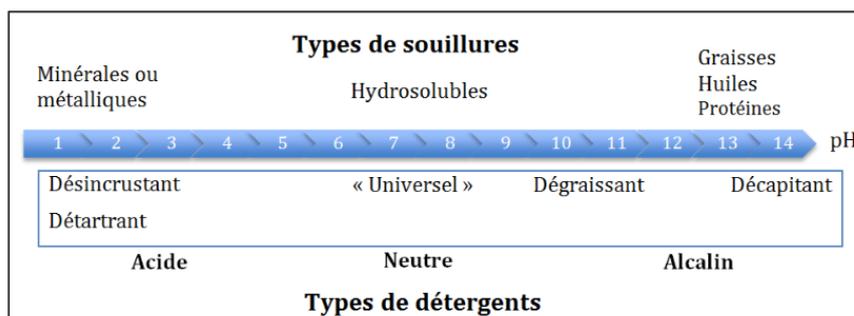


Figure 4 : Choix d'un détergent en fonction du type de souillure

### **L'aspect de la souillure**

Les souillures grasses et collantes requièrent des agents émulsifiants puissants qui peuvent décomposer ces matières et permettre leur élimination.

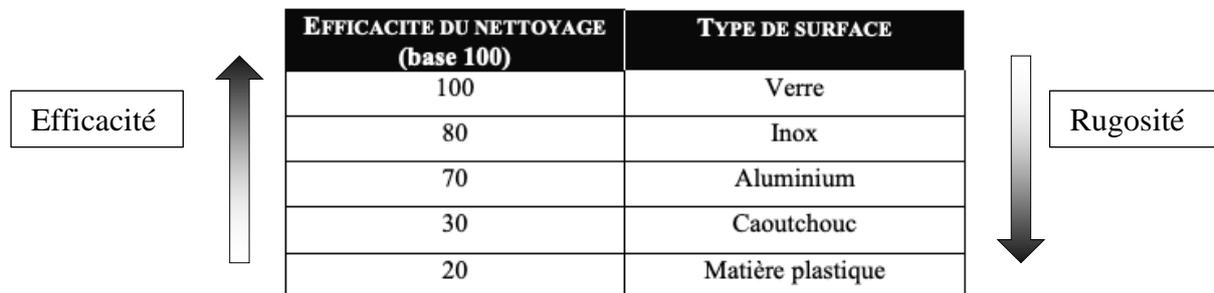
En revanche, les souillures sèches et poudreuses peuvent nécessiter des agents qui piègent et suspendent les particules dans la solution de nettoyage, facilitant ainsi leur évacuation.

### **Nature du support**

Il est essentiel de vérifier la compatibilité du détergent avec les surfaces à nettoyer afin de garantir qu'il n'endommage pas ces surfaces. Bien que les fabricants de détergents fournissent généralement les informations nécessaires à cet effet, en l'absence de telles données, il peut

être nécessaire de réaliser des tests de compatibilité pour évaluer l'impact potentiel du détergent sur les matériaux.

Selon une étude de KLUGER, l'efficacité du nettoyage est d'autant plus importante que la rugosité du type de surface est faible : (11)



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

Figure 5 : Efficacité du nettoyage en fonction de la nature du support

### L'eau

L'eau agit à la fois comme agent de dilution et de rinçage. Le détergent doit pouvoir se dissoudre facilement et rapidement dans l'eau, tout en étant aisément rinçable par la suite. De plus, la dureté de l'eau peut avoir un impact significatif sur l'efficacité du détergent, influençant ainsi le résultat final du nettoyage.

### Le type de nettoyage

Le choix du détergent doit aussi prendre en compte le type de nettoyage. En effet, pour le nettoyage automatique, il est recommandé d'utiliser un détergent non moussant, afin de faciliter son élimination lors de la phase de rinçage.

### L'écologie et coût

En ce qui concerne l'impact écologique, il est préférable de choisir un détergent biodégradable et conforme à la législation en vigueur concernant les rejets. De plus, les coûts associés à l'utilisation du détergent doivent être raisonnables. La concentration de détergent dans la solution de lavage doit être optimale pour éviter des dépenses excessives liées aux coûts d'achat et de mise en œuvre.

### II.2.3.1.1. Les différents types de détergent

Il existe une grande variété de formulation de détergentes, mais elles partagent souvent des compositions similaires. En général, elles contiennent entre 80 et 95 % de sels minéraux, qui peuvent être des acides ou des alcalins, et entre 5 et 20 % des additifs.

Ces derniers incluent des tensioactifs, des séquestrants, des dispersants, des agents chélatants, et des enzymes. (4)

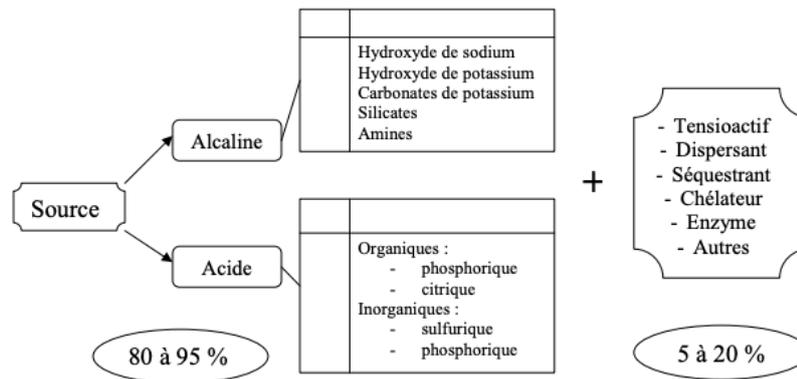


Figure 6 : Composition des détergents (12)

#### II.2.3.1.1.1. Les détergents acides

Les détergents acides contiennent des acides organiques ou inorganiques tels que l'acide citrique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, ou l'acide hydrochlorique. Ces détergents ont un pH bas, généralement compris entre 0 et 4, ce qui les rend efficaces pour dissoudre des dépôts minéraux et inorganiques par rapport aux détergents alcalins.

Bien que les acides puissent être corrosifs, les formules de détergents acides incluent souvent des inhibiteurs de corrosion pour protéger les surfaces métalliques pendant le nettoyage.

#### II.2.3.1.1.2. Les détergents alcalins

Les détergents alcalins contiennent des bases fortes comme l'hydroxyde de sodium (soude caustique), l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium, et le bicarbonate de sodium.

Ces détergents ont un pH élevé, généralement compris entre 9 et 14, ce qui leur confère leur pouvoir nettoyant efficace contre les graisses et les matières organiques grâce à leur capacité à saponifier les graisses (transforme les graisses en savon soluble dans l'eau).

### II.2.3.1.1.3. Les additifs

#### II.2.3.1.1.3.1. Les tensioactifs

Les tensioactifs, ou agents tensioactifs, sont des substances essentielles dans la formulation des détergents. Ils réduisent la tension superficielle de l'eau, ce qui permet à l'eau de mieux mouiller et d'enlever les salissures et les graisses. Les tensioactifs ont une partie hydrophobe (qui repousse l'eau et attire les huiles et les graisses) et une partie hydrophile (qui aime l'eau). Lorsqu'ils sont ajoutés à l'eau, les tensioactifs s'organisent en structures appelées micelles. Dans ces structures, la partie hydrophobe se regroupe au centre, encapsulant les huiles et les salissures, et la partie hydrophile se dirige vers l'extérieur, permettant aux micelles de se disperser dans l'eau et de se laver facilement.

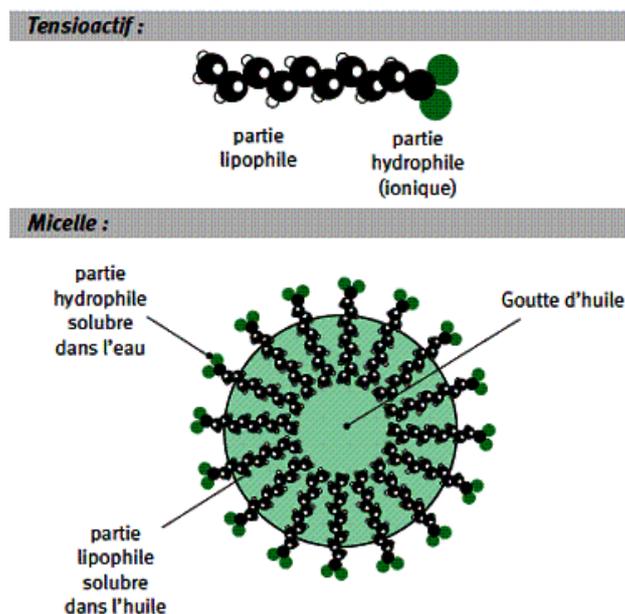


Figure 7 : Structure d'un tensioactif (13)

On distingue les tensioactifs anioniques, cationiques et amphotères et les tensioactifs non ioniques :

- Les tensioactifs anioniques sont les plus courants dans les détergents. Ils ont une charge négative sur leur tête hydrophile (affine à l'eau) et sont efficaces pour enlever les salissures grasses et les huiles. Exemples : le laurylsulfate de sodium (SLS) et le laureth sulfate.

- Les tensioactifs cationiques ont une charge positive sur leur tête hydrophile. Ils sont souvent utilisés dans les adoucissants pour tissus et les produits de nettoyage qui nécessitent une action antibactérienne ou antimicrobienne. Exemples : le chlorure de cetyltriméthylammonium (CTAC).
- Les tensioactifs non ioniques ne portent pas de charge électrique. Ils sont souvent utilisés dans des détergents doux, car ils sont généralement moins irritants pour la peau et plus compatibles avec d'autres composants. Exemples : les alkylpolyglucosides (APG) et les éthoxylates de sorbitan.
- Enfin, amphotères sont des tensioactifs qui peuvent porter une charge positive ou négative en fonction du pH du produit. Ils sont souvent utilisés dans les produits pour la peau et les cheveux en raison de leur douceur. Exemples : les bêtaïnes, comme la cocamidopropyl bêtaïne.

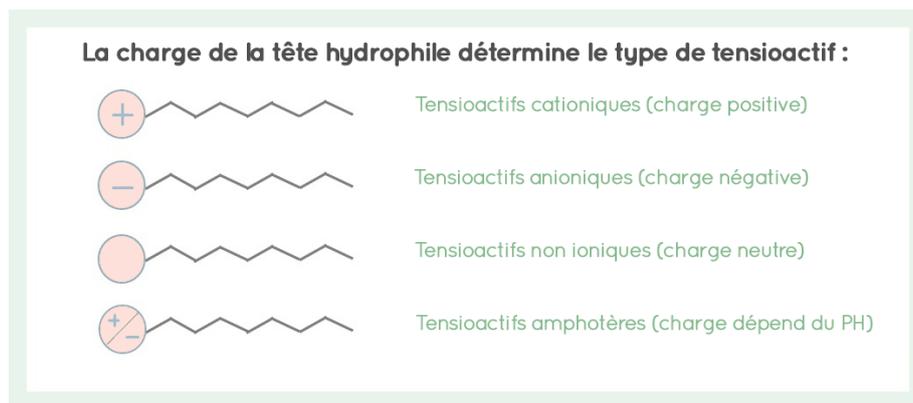


Figure 8 : Les différents types de tensioactif (14)

### II.2.3.1.1.3.2. Les séquestrants, ou les agents chélatants

Les séquestrants, ou agents chélateurs ont pour rôle de capturer et de neutraliser les ions métalliques présents dans l'eau, comme le calcium et le magnésium, qui peuvent interférer avec les propriétés nettoyantes des détergents.

Les ions métalliques se combinent avec les tensioactifs dans les détergents pour former des sels insolubles, ce qui diminue l'efficacité du produit et peut entraîner des dépôts de calcaire. Les séquestrants capturent ces ions métalliques et les maintiennent en solution, évitant ainsi la formation de dépôts.

On distingue les séquestrants ayant des acides organiques, des polyphosphates, des acides aminés ou des agents chélateurs biologiques :

- Dans les acides organiques, on retrouve l'acide citrique qui est très utilisé dans les produits de nettoyage et les détergents en raison de sa capacité à se lier efficacement avec divers ions métalliques, ainsi que l'acide tartrique.
- Dans les polyphosphates, on retrouve le tripolyphosphate de sodium qui est efficace pour capturer les ions calcium et magnésium, mais son utilisation a diminué en raison des préoccupations environnementales. En effet, les phosphates peuvent contribuer à l'eutrophisation des plans d'eau, un phénomène qui entraîne une prolifération excessive d'algues nuisibles.
- Pour les acides aminés, un des séquestrants les plus puissants et les plus utilisés parmi les séquestrants est l'EDTA (acide éthylènediaminetétraacétique). Toutefois, il est de plus en plus remis en cause pour ses impacts environnementaux.
- Enfin dans les agents chélateurs biologiques, on retrouve les polyacrylates, utilisés pour capturer les ions métalliques de manière plus douce et avec moins d'impact environnemental.

#### **II.2.3.1.1.4. Les autres additifs**

D'autres composants sont utilisés comme additifs par exemple, les dispersants sont utilisés pour empêcher la reformation de salissures après leur élimination, en maintenant les particules sales en suspension dans l'eau pour éviter qu'elles ne se redéposent sur les surfaces nettoyées.

On retrouve aussi les enzymes comme les protéases, lipases et amylases, qui participent à la dégradation des protéines, des graisses et des amidons en composants plus simples, facilitant leur élimination.

### II.2.3.2. Les désinfectants

D'après l'AFNOR NF T 72-101, la désinfection est une « *opération au résultat momentané, permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés en fonction des objectifs fixés. Le résultat de cette opération est limité aux micro-organismes présents au moment de l'opération.* » (15)

#### II.2.3.2.1. Le désinfectant idéal

La sélection d'un désinfectant en industrie pharmaceutique repose sur des critères similaires à ceux des détergents, avec des exigences spécifiques supplémentaires. En effet, en fonction des besoins et des objectifs définis, le désinfectant doit posséder certaines propriétés pour garantir une élimination efficace des micro-organismes : (16)

- **Spectre d'activité adapté aux objectifs fixés** : Selon la nature du besoin et selon les objectifs fixés de désinfection, le produit désinfectant devra présenter une activité bactéricide (capacité à éliminer les bactéries, crucial pour prévenir les contaminations bactériennes) et/ou fongicide (efficacité contre les champignons et les moisissures, empêchant la contamination fongique) et/ou virucide (inactivation des virus, essentielle pour éviter la propagation de maladies virales) et/ou (destruction des spores bactériennes et fongiques, qui sont les formes les plus résistantes des micro-organismes).
- **Action rapide** : Le désinfectant doit agir rapidement pour réduire le temps d'exposition nécessaire et augmenter son efficacité.
- **Action en présence de substances interférentes** : Il doit rester efficace même en présence de matières organiques ou autres substances pouvant interférer avec son action (eau brute).
- **Facile à doser**
- **Stable**
- **Odeur agréable**

Ces critères spécifiques viennent s'ajouter aux exigences générales appliquées aux détergents, telles que la compatibilité avec les matériaux, la sécurité pour les employés, la facilité d'utilisation, et l'impact environnemental. Il est donc important que le désinfectant soit choisi non seulement pour ses propriétés nettoyantes mais aussi pour sa capacité à répondre aux objectifs de désinfection précis fixés par l'industrie pharmaceutique.

### II.2.3.2.2. Les principales familles de désinfectants

Il existe 8 grandes familles de désinfectants :

- Les aldéhydes
- Les dérivés chlorés (Halogènes)
- Les ammoniums quaternaires
- Les dérivés phénoliques
- Les oxydants (acide peracétique/ peroxyde d'hydrogène)
- Les biguanides
- Les alcools

#### II.2.3.2.2.1. Spectre d'activité des principales familles de désinfectant

Le tableau ci-dessous liste les principales familles de désinfectants et leur spectre d'activité :  
(17)

Familles	Spectre d'activité							
	GRAM +	GRAM -	Mycobactéries	Levures	Moisissures	Virus nus	Virus enveloppés	Spores
HALOGÉNÉS CHLORÉS (eau de Javel)	+	+	+	+	+	+	+	+
ALDÉHYDES (glutaraldéhyde...)	+	+	+	+	+	+	+	+
OXYDANTS (acide peracétique)	+	+	+	+	+	+	+	+
BIGUANIDES	+	+	+/-	+	+/-	+/-	+	-
ALCOOLS	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+	-
PHÉNOLS	Activité variable selon les composés							-
TENSIOACTIFS AMMONIUMS QUATERNAIRES	+	+/-	-	+	+	+/-	+	-

Légende :  
 + Produits actifs  
 +/- Produits inconstamment actifs  
 - Produits inactifs

Figure 9 : Spectre d'activité des principales familles de désinfectants

## II.2.3.2.2.2. Cible et mode d'action des principales familles de désinfectants

Tableau 4 : Mode d'action des principales familles de désinfectants

Familles	Exemple	Cible et mode d'action	Avantages et inconvénients
ALCOOLS	Éthanol, Isopropanol	Dénature des protéines cytoplasmiques et membranaires, inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines.  Présence d'eau nécessaire à l'activité.	Bonne activité bactéricide et fongicide, peu cher, non moussant  Inactifs sur les virus nus, non sporicide, toxique et inflammable
PHENOLS	Cresyl	Précipite les protéines cellulaires.  Inhibition de la multiplication cellulaire à faible concentration	Bactéricide et fongicide, activité augmente avec la température  Non sporicide et virucide ; sensibles aux matières organiques, au pH et à l'eau dure, corrosifs pour les métaux, adsorbés par le caoutchouc
ALDEHYDES	Formaldéhyde	Altération de la paroi cellulaire, inhibition de la synthèse des acides nucléiques et des protéines	Large spectre antimicrobien (sauf prion), peu cher, peu moussant ou non moussant.  Très actif mais action lente. Potentialisé avec la chaleur et la lumière, toxicité aiguë et chronique (peau, yeux, voies respiratoires), activité diminuée en milieu alcalin. Corrosif et instable
AMMONIUMS QUATERNAIRES	Benzalkonium	Liaison aux acides gras et groupes phosphates de la membrane cellulaire, fuite de constituants cellulaires et lyse de la cellule	Double activité détergente et désinfectante, activité augmente avec la température, peu toxique, non corrosif, stables, peuvent être utilisés dans tous les milieux.  Spectre antimicrobien étroit, activité bactéricide sélective (plus efficace sur Gram+), résistances, Moussant : difficilement rinçable, prix élevé
BIGUANIDES	Chlorhexidine	Liaison aux acides gras et groupes phosphates de la membrane cellulaire, fuite de constituants cellulaires et coagulation du cytosol	Peu cher, non moussant  Spectre antimicrobien étroit, plutôt antiseptique que désinfection, activité inhibée par les matières organiques

Familles	Exemple	Cible et mode d'action	Avantages et inconvénients
<p>HALOGENES CHLORES ET IODES</p>	<p>Hypochlorite de sodium (javel)</p>	<p>Destruction des protéines membranaires et chromosomiques (halogénéation)</p>	<p>Peu couteux, faible toxicité (stabilisé), large spectre antimicrobien, peu moussant ou non moussant</p> <p>Nettoyage préalable indispensable, temps de contact 15 à 30 mn, dilution à l'eau froide du réseau, pas de mélange à d'autres produits, conservation à l'abri de la lumière, risque de corrosion accrue pour certains matériaux au contact de l'eau de Javel (inox)</p>
<p>OXYDES</p>	<p>Peroxyde d'hydrogène</p>	<p>Production de radicaux libres qui interagissent avec les lipides, protéines et ADN</p>	<p>Large spectre antimicrobien, peu cher, bactéricide à faible concentration, activité détergente.</p> <p>Sensible au pH (moins efficace en milieu acide) et aux matières organiques, instable et inflammable (risque d'explosion, doit être utilisé à froid, corrosif pour les métaux et irritants pour la peau</p>

### **II.3. Conclusion sur la gestion de la contamination**

En conclusion de cette première partie, nous avons tout d'abord défini ce qu'est la contamination croisée dans le secteur pharmaceutique, en mettant en lumière les trois types principaux de contaminants (chimiques, microbiologiques et particuliers). Cette analyse a été enrichie par l'approche qualité des 5M, qui nous a permis d'identifier les sources et vecteurs de contamination, en se concentrant sur cinq grands facteurs : Matières, Méthodes, Milieu, Matériel et Main-d'œuvre.

Ensuite, nous avons abordé les deux méthodes majeures de maîtrise de la contamination : la maîtrise préventive et la maîtrise corrective. La maîtrise préventive découle directement de l'approche 5M et consiste à déployer des actions ciblées afin de limiter les risques de contamination. Ces actions portent notamment sur l'agencement et la gestion des locaux, la qualification des équipements, le contrôle des matières premières, la formation et la gestion du personnel ainsi que l'optimisation des méthodes de production. On parle alors d'une gestion holistique et préventive, inspirée de l'approche « 5M » de la contamination.

La maîtrise curative, quant à elle, repose principalement sur des opérations de nettoyage, qui suivent des normes strictes dans l'industrie pharmaceutique. Ce nettoyage repose sur quatre paramètres clés, regroupés sous l'acronyme TACT : Température, Action mécanique, Concentration et Temps. Ces facteurs sont interdépendants et doivent être ajustés avec précision pour garantir l'efficacité du processus. De plus, le nettoyage peut prendre plusieurs formes selon le contexte : manuel, semi-automatique ou automatique, avec l'utilisation de deux grandes catégories de produits : les détergents pour l'élimination des résidus chimiques, et les désinfectants pour lutter contre les contaminants microbiologiques. Le choix des méthodes et des produits de nettoyage doit être soigneusement adapté aux spécificités de l'activité pharmaceutique et aux ressources disponibles au sein de l'entreprise.

Après cette introduction autour de la contamination, nous allons maintenant nous pencher sur la validation des procédés de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique. Cette validation est un élément central et incontournable, tant du point de vue des bonnes pratiques de fabrication que de la conformité réglementaire. Elle vise à démontrer, de manière scientifique, documentée et reproductible, l'efficacité des méthodes de nettoyage mises en œuvre.

Cette deuxième partie sera donc consacrée à la démarche globale de validation des procédés de nettoyage, qui constitue un pilier de la gestion des risques liés à la contamination dans l'industrie pharmaceutique.

### III. La validation des procédés de nettoyage

---

Le nettoyage des équipements et des locaux fait partie des opérations déterminantes dans le processus de production pharmaceutique. Dans un environnement où les mêmes équipements sont souvent utilisés pour la fabrication de multiples produits, le risque de contamination croisée est significatif. Pour prévenir toute contamination du produit suivant et minimiser les risques de surdosage, notamment dans des installations non dédiées, des procédures de nettoyage doivent être mises en place. Ces procédures visent à garantir un niveau de « propreté » optimal des équipements et des locaux de production, assurant ainsi la qualité requise du produit fini.

Bien que le concept de « propreté » ne soit pas universellement standardisé, chaque entreprise doit définir ses propres critères en fonction de ses processus spécifiques. Une méthode de nettoyage efficace doit non seulement éliminer les contaminants, mais aussi préserver l'intégrité des surfaces traitées et éviter toute introduction de nouvelles sources de contamination.

Ainsi, ces procédures de nettoyage, validées par l'Assurance Qualité, doivent être soigneusement élaborées et documentées pour en garantir l'efficacité et la reproductibilité, conformément aux exigences des BPF. Cette importance de maintenir des équipements propres remonte à 1968, avec les premières directives GMP, et a été renforcée en 1978 en mettant l'accent sur la prévention des risques de contamination.

#### III.1. Contexte réglementaire

En 1988, un rappel de lot de cholestyramine (médicament utilisé pour réduire le cholestérol) a été effectué après que ce produit ait été contaminé par un pesticide. Cette contamination croisée était due à la réutilisation de solvants recyclés : les mêmes cuves servaient à stocker des solvants recyclés provenant de la fabrication de pesticides ainsi que ceux utilisés dans le processus de fabrication de la cholestyramine. (18)

L'usine impliquée n'avait pas mis en place de procédure de nettoyage validée pour ces cuves, ni de procédure de contrôle des solvants stockés. Le produit contaminé a ensuite été transféré dans une autre usine pour les étapes finales de fabrication, ce qui a conduit à une nouvelle contamination des équipements de cette seconde installation, normalement non dédiée à la production de pesticides.

Cet incident a mis en évidence l'importance cruciale de valider les procédures de nettoyage et de surveiller rigoureusement les solvants et autres matériaux réutilisés dans le processus de

fabrication pharmaceutique. En réponse, la FDA a renforcé ses exigences pour prévenir de tels risques et garantir la sécurité des patients.

Par la suite, la question du nettoyage et de sa validation a pris une place de plus en plus importante, notamment pour maîtriser la contamination croisée lors de la manipulation de produits actifs tels que les antibiotiques et les hormones. Un cas marquant s'est produit en 1992, lorsque la FDA a bloqué l'importation de lots provenant d'un fabricant qui utilisait les mêmes équipements pour produire des produits stéroïdiens et non stéroïdiens. Cette pratique représentait un risque significatif de contamination croisée, posant ainsi un danger pour la santé publique. Face à cette situation, le fabricant a été contraint de mettre en place un programme de validation du nettoyage avant de pouvoir reprendre ses activités. (19)

L'année suivante, en 1993, la FDA a publié un guide destiné à ses inspecteurs, axé spécifiquement sur la validation du nettoyage. Ce guide précisait les grandes lignes d'une démarche de validation, établissant ainsi des normes claires pour l'industrie pharmaceutique.

Aujourd'hui, la validation des procédés de nettoyage est devenue une exigence incontournable et constitue un point crucial lors des audits ou inspections menés par les agences européennes et américaines. En particulier, l'annexe 15 des BPF précise les exigences relatives à la validation des procédures de nettoyage.

## III.2. La validation de nettoyage

### III.2.1. Définition et objectifs de la validation de nettoyage

Les BPF définissent la validation du nettoyage comme la "***preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée élimine de manière reproductible le produit ou les agents utilisés pour nettoyer l'équipement, en dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée, déterminé scientifiquement.***" (20)

En d'autres termes, la validation du nettoyage a pour objectif d'assurer que tous les processus de fabrication se déroulent dans des environnements et avec des équipements parfaitement propres. Cette démarche est essentielle pour minimiser les risques de contamination en général, et plus particulièrement pour prévenir la contamination croisée. Elle constitue une composante clé des pratiques d'assurance qualité mises en place dans l'industrie.

Bien que la validation du nettoyage soit une exigence réglementaire, elle ne doit pas être vue uniquement comme une obligation imposée par les autorités de santé. Au contraire, elle doit

être perçue comme une initiative proactive de l'industrie visant à maîtriser les risques pour les patients, garantir leur sécurité, assurer la qualité et l'efficacité des produits.

Il est donc important de concevoir et de planifier soigneusement la stratégie de validation du nettoyage avant de commencer les sessions de validation, afin de s'assurer que tous les paramètres critiques sont pris en compte.

### **III.2.2. Les acteurs et responsabilités de la validation de nettoyage**

La validation de nettoyage implique la collaboration de plusieurs services, chacun jouant un rôle crucial dans l'atteinte des objectifs de qualité et de conformité.

#### **III.2.2.1.1. Service Qualification/Validation**

Ce service est chargé de garantir que les équipements de production et de nettoyage sont correctement qualifiés avant de procéder aux essais de validation. Cela inclut la validation des procédés de fabrication et de nettoyage, ainsi que la rédaction de toute la documentation nécessaire, tels que le Plan Directeur de Validation (PDV), les protocoles, les rapports associés, les procédures de nettoyage des équipements et définit les critères d'acceptation.

#### **III.2.2.1.2. Service Assurance Qualité**

Ce service veille à ce que la stratégie de validation de nettoyage soit conforme aux exigences réglementaires en vigueur. Elle est également responsable de la validation des résultats obtenus. En outre, l'Assurance Qualité approuve les documents relatifs à la validation, y compris les modes opératoires de nettoyage, les protocoles et les rapports, assurant ainsi que toutes les étapes de la validation sont correctement documentées et conformes aux standards requis

#### **III.2.2.1.3. Service Production**

La Production est directement impliquée dans le processus de validation de nettoyage. Il est essentiel que les responsables forment les opérateurs aux procédures de nettoyage et veillent au respect des modes opératoires établis. Les opérateurs réalisent le nettoyage et effectuent une inspection visuelle après chaque opération. Le service participe également à la rédaction des procédures de nettoyage pour les équipements.

#### **III.2.2.2. Service Contrôle Qualité**

Dans ce service, les techniciens prélèvent et analysent les échantillons durant la validation de nettoyage. Ils évaluent les résultats obtenus par rapport aux spécifications établies pour assurer la conformité des équipements nettoyés.

### III.2.2.3. Service Développement analytique et galénique

Le service développement analytique a pour rôle de développer et de valider les méthodes analytiques de recherche de résidus de contaminants ainsi que les méthodes de prélèvements. En ce qui concerne le service développement galénique, il informe au service qualification/validation l'introduction d'un nouveau produit sur le site et participe à la mise en place des procédures de nettoyage des équipements.

### III.2.2.4. Service HSE

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

## III.3. Les prérequis à la validation de nettoyage

Avant d'entreprendre toute validation des procédés de nettoyage, il est impératif de vérifier que les conditions suivantes sont remplies :

- Les équipements à nettoyer nettoyage ainsi que les systèmes de nettoyage associés doivent être qualifiés
- Les agents de nettoyage utilisés sont certifiés
- Les procédures de nettoyage sont documentées par écrit et sont à la fois réalisables et optimisées
- Le personnel chargé du nettoyage est formé

### III.3.1. Les équipements à nettoyer

La qualification des équipements est décrite dans l'annexe 15 des BPF. Elle est décrite comme la « **preuve documentée** que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière **efficace et reproductible** en vue de produire un médicament **conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis** ». (21)

La qualification des équipements et des systèmes implique plusieurs étapes clés, chacune ayant un rôle spécifique pour garantir que le système fonctionne correctement et répond aux exigences.

### III.3.1.1. La planification

La planification des opérations de qualification/validation doit être définie dans le PDV. Ce document établit l'organisation des processus de validation sur le site, servant de cadre général pour la gestion des installations et équipements conformément aux BPF.

Selon l'annexe 15 des BPF, le PDV doit être « **un document succinct, clair et précis** ». Une approche recommandée pour répondre à cette exigence consiste à élaborer un PDV global ainsi qu'un PDV spécifique pour chaque système, comme le montre la figure ci-dessous. Cette structuration facilite la consultation et l'application du PDV.

Le PDV doit comprendre les aspects suivants et être mise à jour annuellement :

- La politique de validation/ objectifs
- L'organisation du processus de validation
- Les procédures associées
- Le bilan de l'année précédente
- Le plan d'action pour l'année
- Les protocoles associés

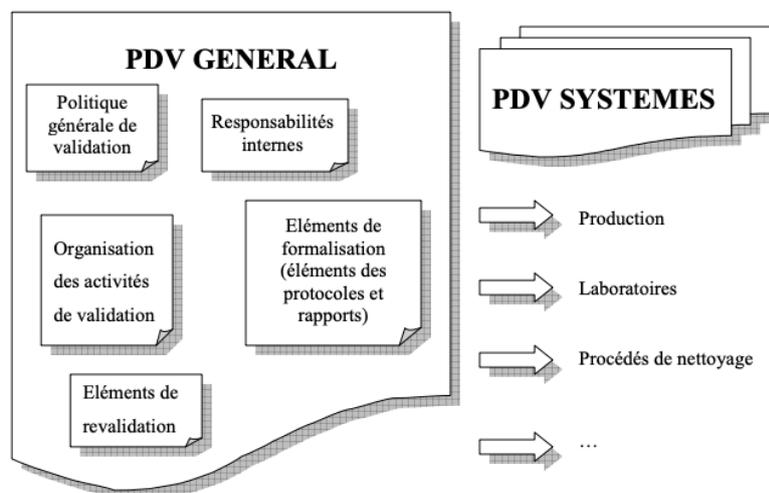


Figure 10 : Structure d'un Plan Directeur (22)

Après la planification s'ensuit les différentes étapes de qualification ainsi que la responsabilité des différents acteurs impliqués dans le processus de qualification : (23)

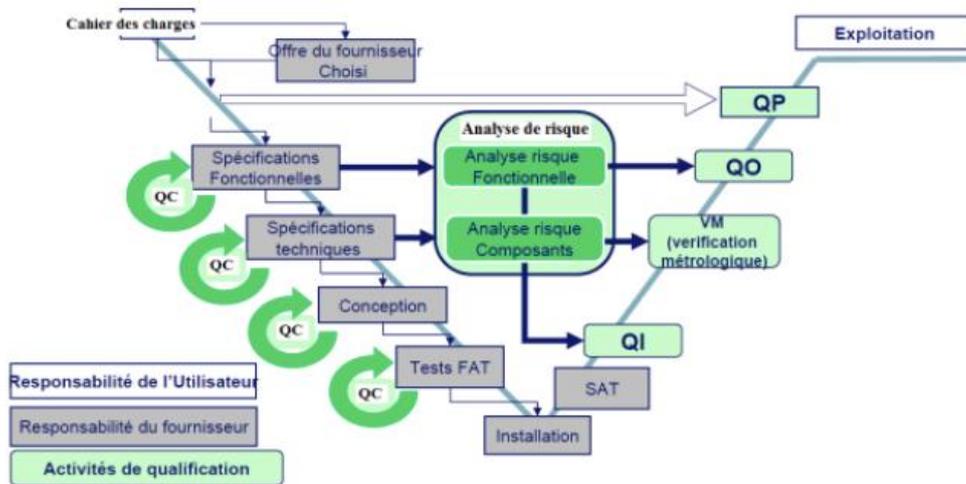


Figure 11 : Les étapes de qualification

### III.3.1.2. Le cahier des charges

Une fois la planification en place, le processus de qualification des équipements commence par l'élaboration du cahier des charges. Ce document constitue la base pour toutes les étapes suivantes de la qualification. Le cahier des charges précise les exigences fonctionnelles et techniques que l'équipement ou le système doit satisfaire. Il définit les critères de performance, les spécifications techniques, et les attentes en matière de sécurité et de fiabilité. On parle des User Requirement Specifications (URS).

### III.3.1.3. L'analyse de risque

Une fois le cahier des charges rédigé et les URS définis, une analyse de risque est réalisée. Selon les BPF, « *Une méthode axée sur l'évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation* ». (24)

L'analyse de risque permet de repérer les dangers potentiels qui pourraient affecter la qualité, la sécurité, ou l'efficacité de l'équipement. Cette étape implique l'évaluation des impacts possibles des risques et la définition de mesures pour les atténuer. Les risques sont souvent classifiés par leur gravité et leur probabilité, permettant ainsi de prioriser les actions correctives. Il existe plusieurs méthodes pour réaliser une analyse de risque, l'AMDEC est l'une des méthodes d'analyse de risque les plus connues.

La démarche généralement appliquée est la suivante :

- Identification des modes de défaillance : Déterminer comment chaque composant ou étape du processus peut être défaillant.
- Analyse des effets : Évaluation sur les conséquences de chaque mode de défaillance sur le système et le produit.

- Évaluation de la criticité : Attribution d'un score à chaque défaillance en fonction de sa probabilité, de sa gravité, et de sa détectabilité, pour prioriser les actions correctives.

Ainsi, cette analyse de risque permet de déterminer les tests de qualification à effectuer l'équipement.

#### **III.3.1.4. La qualification**

Une fois l'analyse de risque réalisée, les tests de qualification suivants peuvent être réalisés en fonction de l'évaluation de la criticité finale de l'équipement. (25)

##### **III.3.1.4.1. La qualification de conception (QC)**

La qualification de conception apporte la preuve documentée que l'équipement proposé satisfait aux besoins des utilisateurs, en termes de qualité de produit ainsi qu'aux requis réglementaires. La QC doit permettre de démontrer que les exigences des utilisateurs (formulées dans les URS du cahier des charge) sont prises en compte dans l'offre du fournisseur. Tout écart entre la demande et l'offre doit être justifié.

La QC doit être réalisée avant le passage de la commande, elle correspond à l'approbation de l'offre du fournisseur.

##### **III.3.1.4.2. Test d'Acceptation en Usine (FAT)**

Les essais FAT sont effectués chez le fournisseur avant que l'équipement ne soit livré sur site. Cette étape est particulièrement nécessaire lorsque l'équipement intègre des technologies nouvelles ou complexes.

Les essais FAT comprennent, au minimum, les vérifications suivantes :

- Contrôle de la conformité à la commande (équipements, montage, ...)
- Vérifications dimensionnelles
- Vérification de la présence et de la conformité du dossier technique
- Vérification fonctionnelle en marche normale et dégradée
- Vérification de la conformité des écrans de supervision
- Vérification du repérage du matériel

Ces tests doivent être encadrés par un protocole approuvé avant leur réalisation, accompagné d'un rapport d'essai et d'un procès-verbal de vérification. Ce dernier autorise la livraison de l'équipement une fois que les écarts éventuels ont été corrigés. Jusqu'à la livraison, l'équipement demeure sous la responsabilité du fournisseur.

#### **III.3.1.4.3. Test d'Acceptation sur Site (SAT)**

Les essais de SAT sont ceux réalisés chez le client final. Ils sont constitués à minima des essais suivants :

- Vérification de l'installation et de la connexion aux utilités
- Vérification du dossier technique
- Vérification fonctionnelle en marche normale et dégradée avec les utilités du client
- Vérification du repérage du matériel
- Séquence de démarrage et d'arrêt

Comme pour les essais de FAT, les essais de SAT doivent faire l'objet d'un protocole approuvé avant les essais, d'un rapport d'essai et d'un procès-verbal de réception acceptant l'équipement avec ou sans écart résiduel / réserve. L'équipement passe alors sous la responsabilité du client final.

#### **III.3.1.4.4. Qualification d'installation (QI)**

La QI est la vérification documentée que l'équipement considéré est conforme à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant.

Le protocole QI sera donc rédigé, approuvé puis exécuté afin de fournir les preuves documentées que l'installation a été installée conformément aux exigences des spécifications de conception.

La QI consiste à vérifier en particulier :

- La documentation disponible (contractuelle, technique, ...) et la conformité du dossier technique
- La conformité de l'installation par rapport aux plans « tel que construit »
- La conformité de l'installation par rapport aux schémas électriques et pneumatiques
- La conformité des matériaux de construction en contact avec le(s) produit(s) sans oublier les huiles / lubrifiants
- La conformité métrologique des instruments de mesure (certificat d'étalonnage, des instruments de mesure, vérification de toute la chaîne de mesure).
- Les rapports d'essais fournisseur (si applicable)
- La conformité de l'environnement

Le passage à l'étape de QO ne pourra s'effectuer qu'après la conformité de la QI. Un rapport de QI sera rédigé et approuvé en résumant les résultats. Toutes les non-conformités observées feront l'objet d'un rapport de déviation et les mesures correctives devront être définies et suivies dans ce rapport.

#### **III.3.1.4.5. Qualification opérationnelle (QO)**

La Qualification Opérationnelle est la vérification documentée selon laquelle l'équipement fonctionne conformément aux spécifications établies dans les plages de fonctionnement représentatives de l'utilisation de l'équipement.

Le protocole QO sera rédigé, approuvé puis exécuté pour fournir les preuves documentées que l'équipement fonctionne selon les spécifications fonctionnelles de l'installation.

La QO consiste à vérifier en particulier :

- La vérification du fonctionnement des défauts, alarmes et leur report
- Les fonctions élémentaires (fonctionnement des dispositifs de sécurité (arrêts d'urgence, barrière immatérielles, ...), de la signalétique (voyants, affichage, ...), mise sous / hors tension, asservissement,)
- Le fonctionnement en marche normale (fonctionnement nominal aux limites supérieures et inférieures d'utilisation).
- Le fonctionnement en marche dégradée,
- La vérification de l'étalonnage des instruments de mesure critiques

Le passage à l'étape de QP ne pourra s'effectuer qu'après la conformité de la QO. Un rapport de QO sera rédigé et approuvé en résumant les résultats. Toutes les déviations observées feront l'objet d'un rapport de déviation et les mesures correctives devront être définies et suivies dans ce rapport.

#### **III.3.1.4.6. Qualification performance (QP)**

La Qualification des Performances est la vérification documentée que l'équipement / système, mis en œuvre à l'intérieur des paramètres établis, peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour fabriquer un produit conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies.

Cela signifie que les tests doivent être réalisés en utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas.

La QP consiste à vérifier en particulier :

- La présence des procédures opérationnelles (prérequis : la documentation doit être approuvée)
- L'étalonnage des instruments critiques (prérequis : ces instruments doivent tous être étalonnés)
- La formation du personnel (prérequis : le personnel doit être formé)

L'étape de QP permet de vérifier que l'équipement / système atteint les performances globales attendues qui sont spécifiées dans les spécifications techniques, et ce, de façon reproductible.

### **III.3.2. Les agents de nettoyage**

Comme pour les équipements à nettoyer, les agents de nettoyage doivent être également qualifiés et être choisis en fonction du niveau de risque qu'ils représentent pour l'équipement, le produit, l'opérateur, le patient et l'environnement. Ils doivent prouver leur adéquation au mode de nettoyage, ne pas altérer les surfaces, ni générer ou transférer de contaminants.

Cette sélection rigoureuse nécessite que les produits soient achetés auprès de fournisseurs qui fournissent une documentation complète, comprenant notamment une fiche technique, une fiche de données de sécurité, des certificats de conformité aux règlements REACH (Règlement sur l'Enregistrement, l'Évaluation, l'Autorisation et les restrictions des substances Chimiques) pour les détergents ou des biocides pour les désinfectants, et des certificats d'analyse. (26)

### **III.3.3. Les procédures de nettoyage**

Une des exigences fondamentales des BPF est la mise en place de procédures écrites pour toutes les étapes de la production, y compris le nettoyage des équipements. Ces procédures doivent être rigoureusement documentées et suivies pour assurer que chaque opération se déroule de manière contrôlée, reproductible et soit tracée.

Les procédures de nettoyage doivent :

- Détailler les opérations spécifiques à réaliser : les instructions doivent être claires et précises sur les étapes à suivre pour nettoyer les équipements, incluant les méthodes, les produits utilisés, les concentrations, les temps de contact, et les techniques de rinçage. Elles doivent être suffisamment détaillées pour garantir que chaque opérateur puisse les exécuter de manière uniforme, réduisant ainsi le risque d'erreurs ou de variations dans le processus de nettoyage.
- Inclure les précautions à prendre : pour éviter toute contamination croisée ou tout risque pour la qualité du produit, les précautions spécifiques, comme les équipements de protection individuelle à utiliser, doivent être mentionnées.
- Être approuvées par l'assurance qualité : les procédures doivent être approuvées par le département d'assurance qualité afin de garantir qu'elles respectent les normes et les exigences réglementaires.

- Être régulièrement révisées et mises à jour : conformément aux BPF, ces procédures doivent être régulièrement examinées et mises à jour pour refléter les meilleures pratiques actuelles et les modifications apportées aux processus de production ou aux équipements.

#### **III.3.4. La formation du personnel**

Enfin, les BPF mettent un accent particulier sur la formation du personnel. La formation des opérateurs est primordiale pour garantir que les standards de qualité et de sécurité soient respectés tout au long du processus de fabrication du produit. Tous les opérateurs impliqués dans les opérations de nettoyage doivent recevoir une formation appropriée, complète et continue, adaptée à leurs responsabilités spécifiques.

La formation doit couvrir plusieurs aspects essentiels, les opérateurs doivent être formés aux procédures de nettoyage, incluant l'utilisation correcte des agents de nettoyage, des équipements, ainsi que les techniques spécifiques à chaque type de nettoyage requis pour les différentes zones de production. Cette formation doit aussi inclure les principes de base des contaminants potentiels, les méthodes pour éviter la contamination croisée, et l'importance de la propreté dans le maintien de la qualité des produits.

Les formations doivent être documentées. Chaque opérateur doit avoir une fiche de formation à jour, attestant qu'il a bien reçu et compris les instructions nécessaires pour exécuter ses tâches de nettoyage. De plus, cette formation ne doit pas être un événement unique ; des sessions de remise à niveau régulières sont nécessaires pour s'assurer que les opérateurs soient au courant des dernières procédures, des nouveaux équipements, ou des changements dans les réglementations.

Enfin, l'efficacité de la formation doit être régulièrement évaluée. Les BPF recommandent la mise en place de tests ou d'évaluations pratiques pour s'assurer que le personnel est capable d'appliquer correctement les connaissances acquises. Si des lacunes sont identifiées, des formations supplémentaires doivent être organisées.

### **III.4. La stratégie globale des validations de nettoyage**

#### **III.4.1. Choix de la politique des validations de nettoyage**

Sur des sites de production pharmaceutique multiproduits, la diversité et le nombre d'équipements utilisés, souvent non dédiés à un produit spécifique, complexifient considérablement les processus de validation du nettoyage. Cette situation entraîne des validations longues et coûteuses, rendant très difficile de valider le nettoyage de tous les produits.

En revanche, sur des sites de production monoproduit ou ceux dotés d'équipements dédiés à des produits spécifiques, le risque de contamination croisée est significativement réduit, laissant envisager des validations de nettoyages plus aisées et plus rapide.

Il est donc très important d'adopter une politique de validation du nettoyage en adéquation avec le type de production de l'entreprise. Il peut être retenu de valider l'ensemble des procédés ou au contraire de simplifier la réalisation en appliquant une méthodologie de groupage. Cette dernière est souvent choisie sur des sites multiproduits utilisant des équipements non dédiés.

Cette méthodologie consiste à identifier les situations critiques, désignées comme « pires des cas » (ou « worst-case ») pour chaque équipement. Une fois ces cas déterminés, la validation des procédures de nettoyage peut être focalisée sur ces scénarios extrêmes. Cela permet de réduire considérablement le nombre d'essais nécessaires, et par extension, de diminuer le nombre de méthodes analytiques à valider. De plus, cette approche contribue à l'harmonisation des procédures de nettoyage tout en exigeant une analyse détaillée des équipements et des produits concernés. Il convient toutefois de noter que cette méthode peut, dans certains cas, conduire à un surnettoyage.

Les BPF autorisent l'utilisation de cette approche, à condition qu'une justification scientifique rigoureuse soit apportée pour la sélection du « pire cas » et que l'impact des nouveaux produits sur le site soit minutieusement évalué. Cette approche matricielle sera la base de l'étude que nous présenterons dans la suite de ce travail.

### **III.4.2. Matrice de groupage produits/ équipements**

L'approche matricielle permet d'identifier les conditions les plus critiques c'est-à-dire où le nettoyage est le plus difficile. Cela implique de concevoir une matrice qui combine les produits à nettoyer avec les équipements utilisés dans leur fabrication, afin d'identifier l'équipement et le produit « worst-case », qui seront alors soumis à la validation du nettoyage.

#### **III.4.2.1. Les prérequis**

Avant de mettre en place la stratégie de groupage par approche matricielle, la première étape consiste à recueillir un certain nombre de données sur les différents process de fabrication des produits sur le site ainsi que leur procédure de nettoyage.

##### **III.4.2.1.1. Données sur les produits**

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

- Toutes les matières premières composant le produit : principe(s) actif(s) (API) et excipients
- La dose thérapeutique minimale (DTmin) et maximale (DTmax)
- La plus petite taille de lot (Tmin)
- La forme galénique et la formulation avec les quantités
- La fiche de sécurité (FDS) de toutes les MP
- L'évaluation toxicologique du produit : valeur PDE ou DL50

##### **III.4.2.1.2. Données sur les équipements**

La liste des équipements doit tenir compte de tous les équipements en contact avec les produits fabriqués sans oublier le petit matériel.

Le petit matériel utilisé dans le cadre d'une production fait partie intégrante de l'équipement de production auquel il se reporte : ex : une pelle qui est utilisée pour transférer de la poudre d'un contenant à un autre fait partie intégrante de l'équipement de cette étape de fabrication.

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

- La liste de tous les produits fabriqués sur l'équipement
- La surface de l'équipement (cm<sup>2</sup>) en contact direct avec le produit
- L'ensemble des matières composant l'équipement : inox 316L, PFTE, ...

Les surfaces des équipements ne sont parfois pas disponibles dans la documentation du fournisseur, notamment lorsque l'équipement est ancien. Il faut alors prendre les mesures des équipements sur le terrain et en calculer leur surface. Les équipements étant souvent de

formes complexes, il est possible de les assimiler à des formes géométriques simples afin de simplifier les calculs. Il faut prendre en compte uniquement les surfaces qui sont en contact direct avec le produit fabriqué, c'est-à-dire les surfaces qui sont susceptibles de retenir de la poudre et de la relarguer dans le lot suivant.

#### III.4.2.1.3. Données sur les procédures de nettoyage

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

- Le/les équipement(s) et le/les produits(s) concerné(s) par la procédure de nettoyage
- Les paramètres critiques TACT de chaque étape de la procédure de nettoyage
- Les agents de nettoyages utilisés

#### III.4.2.2. Détermination du produit « worst-case »

Une fois l'état des lieux réalisé, une analyse de risque doit être effectuée sur tous les produits afin de déterminer le(s) produit(s) « worst-case » pour chaque équipement.

L'objectif de déterminer le(s) produit(s) « worst-case » pour chaque équipement est de pouvoir valider le nettoyage d'un équipement voyant passer plusieurs produits, en ne considérant qu'un produit. La sélection de ce produit a pour but de pouvoir poser par la suite le postulat suivant : si ce produit peut être nettoyé selon un niveau acceptable avec la méthode de nettoyage sélectionnée, alors les autres produits du groupe le seront également.

En somme, en étant dans une situation « worst-case », cela permet de réduire le nombre d'essais à mettre en œuvre lors de la validation de nettoyage.

La construction de l'analyse de risque produit « worst-case » consiste à calculer un score pour chaque produit en effectuant des cotations (appelés indice de criticité IDC) sur différents critères justifiés et suffisamment discriminants pour déterminer le « worst-case ».

D'après les BPF, « *les critères pour définir le pire cas doivent inclure **la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique*** ». Bien sûr d'autres critères peuvent être ajoutés si ces derniers sont justifiables.

### **III.4.2.2.1. Choix du traceur des produits**

Pour les sites de production multiproduits, il n'est pas possible de rechercher tous les contaminants possibles. Ainsi, la sélection du traceur (c'est-à-dire la matière première du produit fini qui sera recherchée lors de la validation du nettoyage) repose sur l'analyse de risque « worst-case ».

En général, le principe actif du produit est choisi comme traceur. Lorsque plusieurs principes actifs sont présents, celui qui présente la toxicité la plus élevée, l'activité pharmacologique la plus forte ou la solubilité la plus faible dans l'eau est sélectionné.

Dans le cas où le produit ne contient pas de principes actifs, le traceur peut être un excipient (ex : compléments alimentaires). Il convient alors de privilégier un excipient peu soluble dans l'eau et/ou ayant une toxicité notable.

Pour les détergents, le traceur est choisi selon des critères similaires, prenant en compte les résidus des produits de nettoyage ou dégradants. Le choix du traceur doit toujours être justifié par une analyse scientifique appropriée.

### **III.4.2.2.2. Critères pour l'analyse de risque produit « pire cas »**

#### **III.4.2.2.2.1. La nettoyabilité**

La nettoyabilité d'un produit fini fait référence à la facilité avec laquelle un produit peut être nettoyé après sa fabrication ou son utilisation. La nettoyabilité d'un produit est un paramètre plus abstrait, il doit cependant être le premier critère à prendre en compte car il est le plus important pour déterminer le « pire cas » de nettoyage.

Ce critère peut être évalué :

- A partir d'essais en laboratoire : comparaison sur plaques le nettoyage des produits entre eux à différents paramètres (Températures, utilisation de détergent, action mécanique, volume d'eau...)
- A partir de la formulation : recherche des composants qui influencent le nettoyage (liants, agents, viscosité, produits gras, oxydes minéraux, colorants...). Cela permet de traiter les nouveaux produits pas encore sur site. En revanche, une connaissance galénique des produits est nécessaire et reste non objective.
- A partir d'un questionnaire opérateur : sondage auprès des opérateurs. Cette méthode ne permet cependant pas de traiter les nouveaux produits, reste subjective et nécessite de nombreuses réponses pour être représentatif

L'aptitude au nettoyage des produits peut être coté avec les IDC suivants :

Tableau 5 : Score de nettoyabilité

<b>Nettoyabilité</b>	
<b>Facteur de pondération = 7</b>	
<b>Valeur</b>	<b>Niveau de criticité</b>
Très facile à nettoyer	1
Facile à nettoyer	2
Difficile à nettoyer	4
Très difficile à nettoyer	7

#### III.4.2.2.2. La solubilité

La solubilité est définie comme la capacité d'une substance à se dissoudre dans une autre substance. Le solvant de nettoyage est l'eau. La solubilité des produits sera étudiée dans l'eau. Les valeurs peuvent être définies par des essais au laboratoire ou prises dans des données bibliographiques (Pharmacopée Européenne, Merck Index, etc.).

La solubilité des substances peut être coté avec les IDC suivants, cette classification est tirée des prescriptions générales de la Pharmacopée Européenne, édition en vigueur.

Tableau 6 : Score de solubilité

<b>Solubilité</b>	
<b>Facteur de pondération = 5</b>	
<b>Valeur</b>	<b>Niveau de criticité</b>
CS $\leq$ 1 mL /g Très soluble	1
1 mL /g < CS $\leq$ 10 mL /g Facilement soluble	2
10 mL /g < CS $\leq$ 30 mL /g Soluble	3
30 mL /g < CS $\leq$ 100 mL /g Assez soluble	4
100 mL /g < CS $\leq$ 1000 mL /g Peu soluble	5
1000 mL /g < CS $\leq$ 10000 mL /g Très peu soluble	6
CS > 10000 mL /g Pratiquement insoluble	7

### III.4.2.2.3. Le pourcentage de substances actives

Le pourcentage de substance actives est défini comme le taux en pourcentage de substance actives dans une formulation donnée par rapport aux autres composants comme les différents excipients. Ce pourcentage est donné dans la taille de lot ou dans la masse de l'unité de prise. On retrouve ces données dans les dossiers de lot ou dans les dossiers réglementaires.

Le pourcentage de substances actives peut être coté avec les IDC suivants :

Tableau 7 : Score de la quantité de principe actif dans le lot

Pourcentage de substance active	
Facteur de pondération = 3	
Valeur	Niveau de criticité
% substance active ≤ 10 %	1
10 % < % substance active ≤ 30 %	2
30 % < % substance active ≤ 50 %	4
% substance active > 50 %	7

### III.4.2.2.4. Première cotation

Une première cotation est réalisée en prenant en compte les paramètres, valeurs et facteurs de pondération définis précédemment.

La criticité du « nettoyage » est définie par la formule ci-dessous :

$$\text{Score nettoyage} = (NC_{\text{Solubilité}} \times F_{\text{Solubilité}}) + (NC_{\text{Nettoyabilité}} \times F_{\text{Nettoyabilité}}) + (NC_{\% \text{ substance active}} \times F_{\% \text{ substance active}})$$

Avec :

- NC = Niveau de criticité
- F = facteur de pondération

Cette première valeur donne le score de nettoyage d'une substance pour une spécialité.

### III.4.2.2.5. La toxicité

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

Si la donnée PDE est utilisée, le niveau de danger des molécules peut être évalué de la manière suivante selon les recommandations de l'EMA : (27)

Tableau 8 : Score de toxicité avec la PDE

PDE	
Facteur de pondération = 1	
Valeur ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ )	Niveau de criticité
$> 2000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	1
$500 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j} < \text{Valeur} \leq 2000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	2
$100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j} < \text{Valeur} \leq 500 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	3
$10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j} < \text{Valeur} \leq 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	4
$3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j} < \text{Valeur} \leq 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	5
$0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j} < \text{Valeur} \leq 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	6
$\leq 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	7

Si la donnée DL50 est utilisée, les produits peuvent être cotés avec les IDC suivants :

Tableau 9 : Score de toxicité avec la DL50

DL50	
Facteur de pondération = 1	
Valeur ( $\text{mg}/\text{kg}$ )	Niveau de criticité
$\text{DL50} > 5000$	1
$2000 < \text{DL50} \leq 5000$	2
$1000 < \text{DL50} \leq 2000$	3
$100 < \text{DL50} \leq 1000$	4
$< \text{DL50} \leq 100$	5

### III.4.2.2.2.6. L'activité thérapeutique

Un quartile correspond à chacune des trois valeurs qui divisent les données d'une population en quatre parts égales de sorte que chaque partie représente 1/4 de cette population. Cette méthode permet de s'affranchir d'une table arbitraire et de répartir des valeurs proches (dans le même ordre de grandeur). En revanche, un recalcul est nécessaire à chaque suppression ou ajout de produit.

Tableau 10 : Score activité thérapeutique

Activité thérapeutique	
Facteur de pondération = 1	
Valeur (mg/j)	Niveau de criticité
>1000	1
] 500 à 1000] mg	2
]250 à 500] mg	3
]150 à 250] mg	4
]10 à 150] mg	5
]1 à 10] mg	6
<= 1 mg	7

### III.4.2.2.2.7. Deuxième cotation

Une deuxième cotation est réalisée en prenant en compte les paramètres, valeurs et facteurs de pondération définis précédemment.

La criticité de la « toxicité » est définie par la formule ci-dessous :

$$Score\ toxicité = (NC_{Toxicité} \times F_{Toxicité}) + (NC_{Activité\ thérapeutique} \times F_{Activité\ thérapeutique})$$

Cette valeur donne le score de toxicité d'une substance pour une spécialité.

### III.4.2.2.8. Score final

Après avoir déterminé les scores de « nettoyage » et de « toxicité » pour chaque produit, le score final est obtenu en multipliant le score de ces deux paramètres. Le produit avec le score le plus élevé sera alors considéré comme le pire cas à valider pour la validation du nettoyage.

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

Tableau 11 : Exemple d'analyse de risque "Worst-case" produit

Produits	Traceur	Nettoyabilité	Indice	Note Nettoyabilité pondérée	Solubilité eau	Indice	Note Solubilité pondérée	Pourcentage Substance Active / lot	Indice	Note pourcentage substance active pondérée	Score de nettoyage (N)	Valeur PDE (mg/jour) / DL50	Indice	Activité thérapeutique (mg) / Dose efficacité	Indice	Score toxicité (T)	Score final (N*T)
Produit A	a	Difficile	4	28	Peu soluble	5	25	10	1	3	56	0,05	3	50	5	8	448
Produit B	b	Très facile	1	7	Très peu soluble	6	30	7	1	3	40	0,01	5	1,5	7	12	480
Produit C	c	Très facile	1	7	Peu soluble	5	25	1	1	3	35	0,15	2	5	7	9	315
Produit D	d	Facile	2	14	Facilement soluble	2	10	5	1	3	27	0,02	3	0,15	7	10	270

Il est important de garder un œil critique sur le résultat. En effet, un produit peut avoir le score le plus élevé en raison de sa toxicité la plus importante mais ne sera pas forcément le produit le plus difficile à nettoyer de l'équipement. C'est le cas ici du produit B, ce dernier est retenu pour la validation de nettoyage car il a le score le plus élevé en raison de sa toxicité la plus importante.

Pour pallier cet inconvénient, on peut alors envisager 2 produits pour un équipement : un pire-cas nettoyage et un pire-cas toxicité rendant alors l'effort de validation allongé.

### III.4.2.3. Construction de la matrice groupage produits/équipements

Cette méthode de groupage des équipements vise à identifier l'équipement « pire cas » en termes de risques pour la validation des procédures de nettoyage. La matrice prend en compte tous les équipements utilisés en fabrication pour chaque produit ainsi que les équipements destinés au conditionnement primaire. Les équipements peuvent être classés par famille. On considère qu'un ensemble d'équipement constitue une famille lorsque ces derniers ont la même méthode de nettoyage, le même design et sont de la même matière (Inox, PTFE...). Dans le cas contraire, elle constitue alors une autre famille et donc une autre méthode de nettoyage doit être mise en place.

Le groupage peut être réalisé de deux façons :

- Les équipements sont identiques : ils ont un design et des caractéristiques strictement « identiques » (géométrie, taille, nombre de connexion, de piquage, longueur de diamètres des canalisations, même système d'agitation, etc.) sur base d'une justification scientifique. Ainsi la validation de nettoyage peut se faire sur n'importe quel équipement de cette famille.
- Les équipements sont similaires : ils ont un design proche. Un équipement pire cas parmi des équipements « similaires » peut être considéré pour la validation du nettoyage du groupe.

Les caractéristiques à prendre en compte pour le regroupement d'équipements peuvent être (à titre d'exemples) :

- Design de l'équipement,
- Géométrie ;
- Taille, nombre de connexions, piquages, etc. ;
- Longueur et diamètre des tuyauteries, etc. ;
- Matériaux et état de surface : inox, verre, différents polymères, etc.
- Systèmes d'agitation (nombre, design, etc.), pompes, etc.

Ensuite, pour valider le nettoyage de cet équipement « pire cas », on regarde les produits « worst-case » déterminés via l'analyse de risque qui passent sur cet équipement, car ils représentent le scénario le plus difficile à nettoyer. Les produits sont listés en colonne dans le tableau, du pire cas ou moins pire (à la suite de leurs scores obtenus via l'analyse de risque).

Une fois cette validation effectuée avec succès sur l'équipement le plus critique, cela « co-valide » le nettoyage des autres équipements de la même famille, qui sont considérés comme plus simples à nettoyer.

On obtient alors le modèle suivant :

		Notation		480	448	315	270
Famille	Equipement	Référence	Surface cm2	PRODUIT B	PRODUIT A	PRODUIT C	PRODUIT D
CUVES FIXES MELANGES	Equipement 1	1-719-CUV	74883		AV	CV	
	Equipement 2	1-720-CUV	91078				
CUVES MOBILES MELANGES	Equipement 1	1-743-CUV	21054				
	Equipement 2	1-172-CUV	21054	AV	CV	CV	
	Equipement 3	1-726-CUV	8449			CV	
POMPE TRANSFERT	Equipement 1	1-760-POM	282	AV		CV	CV
	Equipement 2	1-761-POM	282				CV
AGITATEUR	Equipement 1	1-131-AGI	709			CV	
	Equipement 2	1-132-AGI	745	AV	CV	CV	
AV : A valider		CV : Co-validé					

Figure 12 : Exemple de la matrice par groupage équipements/produits

#### III.4.2.4. Avantages et inconvénients de la méthode de groupage

La matrice de groupage produit/équipement offre plusieurs avantages :

- Elle oblige à réaliser un état des lieux détaillé des équipements et des produits. Cela permet de mieux connaître les procédés de fabrication de chaque produit.
- Le groupage permet de réduire le nombre d'essais nécessaires pour les validations. En effet, une fois les produits et équipements correctement classifiés, les efforts de validation sont allégés, ce qui représente un gain en temps et en ressources et uniformise les procédés de nettoyage pour chaque famille d'équipement.
- Si un nouveau produit n'est pas considéré comme un « pire des cas », il peut ne pas être nécessaire de revalider entièrement le procédé de nettoyage, réduisant ainsi les coûts.

Néanmoins cette méthode possède des inconvénients :

- Dans certains cas, le groupage peut entraîner un surnettoyage et entraîner de la surqualité
- Si les données sur les produits ou les équipements sont insuffisantes ou manquantes, le processus de groupage devient difficile à mettre en place, ce qui peut compromettre l'efficacité globale de la matrice
- Si un nouveau produit est identifié comme le « pire des cas », il peut être nécessaire de revalider entièrement le procédé de nettoyage.

### III.4.3. Choix des contaminants et détermination des critères d'acceptation

Après avoir établi le groupage équipements/produits à l'aide de l'analyse matricielle, il faut choisir les contaminants à analyser pour la validation du nettoyage et fixer les critères d'acceptation.

#### III.4.3.1. Les contaminants à prendre en compte lors d'une validation de nettoyage

Le périmètre de la validation de nettoyage doit inclure les surfaces des équipements qui sont en contact direct ou indirect avec le produit, en tenant compte des risques de contamination identifiés pour le produit concerné.

Les aspects suivants doivent être considérés dans le cadre de la validation de nettoyage :

- Risque de contamination chimique par un résidu de produit : transfert possible d'une matière première utilisée dans la fabrication d'un produit A vers un produit B.
- Risque de contamination chimique par les agents de nettoyage et/ou de désinfection : possibilité de retrouver des composants des produits utilisés lors du nettoyage.
- Risque de contamination microbiologique : prolifération potentielle de micro-organismes pendant le « temps sale » et durant le « temps propre ».

#### III.4.3.2. Établissement des critères d'acceptation

##### III.4.3.2.1. Critère de propreté visuelle

Lors de la vérification de l'efficacité du nettoyage, la première étape consiste à s'assurer que l'équipement est visiblement propre et sec : aucune trace visible à l'œil nu de résidus collés ou séchés ne doit être présente.

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

De plus, selon un question/réponse de l'EMA le contrôle visuel doit être réalisé en validation des méthodes de nettoyage mais également en routine après chaque nettoyage et avant toute nouvelle utilisation de l'équipement suivant un cycle de 5 questions : (27)

- Pourquoi ? S'assurer qu'il n'y a pas de contamination de la fabrication suivante
- Par qui ? Personne ayant une bonne connaissance de l'équipement
- Quand ? Après nettoyage, sur équipement sec, avant toute nouvelle utilisation de l'équipement et avant ensachage ou emballage de la totalité ou des pièces de l'équipement pour stockage

- Où ? sur l'ensemble de surfaces en contact avec le produit avec un contrôle minutieux sur les points critiques des équipements
- Comment ? En instaurant une manière unique à réaliser ces contrôles, reproductible par tous. Expliquée et détaillée dans une procédure

Trois paramètres importants sont à prendre en compte dans la procédure de contrôle visuel pour une reproductibilité efficace : la distance de visualisation, l'angle de visualisation et la luminosité.

Un équipement qui n'est pas propre de manière macroscopique, ne peut l'être de manière microscopique. Ainsi, un équipement visuellement sale ne permet pas de réaliser les prélèvements chimiques et microbiologiques. En revanche, un équipement visuellement propre ne garantit pas nécessairement l'absence de contaminants chimiques ou microbiologiques, ces derniers pouvant être présents en quantité non visible à l'œil nu. Par conséquent, des analyses plus approfondies sont indispensables pour confirmer l'absence de tout contaminant résiduel. Généralement, il est admis que la plupart des contaminants sont visibles à raison de  $4 \mu\text{g} / \text{cm}^2$ . Il n'est donc pas nécessaire de réaliser des tests de validation de nettoyage puisqu'ils donneront des résultats insatisfaisants. (28)

Dans le cas d'équipements dédiés, où le risque de contamination croisée par un autre produit est nul, l'utilisation seule de ce critère peut être suffisant à condition de valider le seuil de détection visuelle.

#### **III.4.3.2.2. Critère d'acceptation des contaminants chimiques à rechercher par la MACO**

L'analyse matricielle présentée précédemment, permet d'identifier le produit « worst-case » sur l'équipement le plus critique, c'est-à-dire le produit le plus difficile à nettoyer. On recherchera donc le traceur de ce produit pour la validation du nettoyage. Cependant, le critère d'acceptation chimique pour cette validation ne repose pas uniquement sur ce produit « worst-case ». Pour garantir un niveau de sécurité élevé, on détermine la pire combinaison possible en termes de risque de toxicité pour le patient lié à la contamination croisée, même si cette combinaison n'implique pas nécessairement le produit « worst-case ».

De cette manière, le critère d'acceptation chimique basé sur le scénario le plus risqué pour le patient est appliqué au produit « worst-case » lors de la validation du nettoyage, ce qui renforce l'approche matricielle.

Nous allons maintenant exposer le calcul de la MACO, permettant de définir précisément le critère d'acceptation chimique basé sur les risques potentiels pour le patient.

### III.4.3.2.2.1. A quoi correspond l'approche du calcul par la MACO ?

L'approche générale des calculs pour le critère chimique doit s'appuyer sur l'absence d'effets pharmacologiques ou toxicologiques pour le patient, comme illustré dans la figure suivante :

(29)

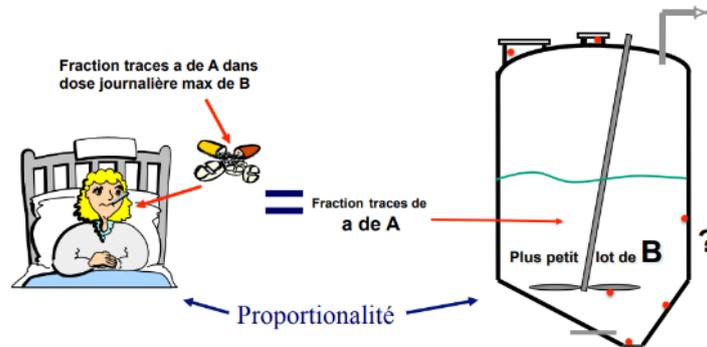


Figure 13 : Approche des calculs des critères d'acceptation basée sur le risque patient

Le critère d'acceptation chimique est établi en identifiant la combinaison « pire scénario pour le patient ». Cela implique de déterminer la combinaison du contaminant A, le plus critique, et du produit B contaminé, le plus sensible, pour un équipement donné.

Ainsi, l'objectif est de définir, après nettoyage, la quantité maximale acceptable de résidus du principe actif d'un produit A, fabriqué précédemment, qui pourrait être présent dans la dose journalière du produit fini B, fabriqué par la suite.

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

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

- HBEL = Health Based Exposure Limit : limite d'exposition du produit A ou de la substance active a du produit A basée sur la santé du patient, elle est exprimée en général en  $\mu g/j$  ou  $mg/j$  ;
- QP max B : quantité maximale de produit fini B pouvant être administrée par le patient sur une journée, elle est exprimée en masse ou volume de produit fini ;
- F : facteur de sécurité à appliquer ou non à la donnée HBEL ;

- MACO A ou CCTM A = Maximum Allowable Carry Over ou Concentration Croisée Tolérée Maximale : quantité résiduelle maximale acceptable du produit A dans le produit suivant B ;
- TL min B = taille de lot minimale du produit suivant B : si plusieurs tailles de lots existent pour le produit B, c'est la plus petite taille qui doit être prise en compte dans les calculs

#### III.4.3.2.2.2. Les différentes approches pour calculer la MACO

Les industries pharmaceutiques ont la liberté de fixer leurs propres critères d'acceptation puisqu'il n'existe aucune définition du calcul des critères d'acceptation dans la réglementation. Néanmoins, les calculs doivent être scientifiquement justifiés et rigoureusement documentés.

Le principe consiste à calculer la MACO en utilisant trois approches différentes : une approche pharmacologique, basée sur 1/1000e de la dose thérapeutique journalière la plus faible (la MACO thérapeutique), une méthode arbitraire fixant le critère à 10 ppm, et une approche toxicologique utilisant la PDE ou la DL50 des principes actifs.

Ensuite, la valeur la plus restrictive parmi ces approches était retenue pour garantir la sécurité maximale. (30)

##### III.4.3.2.2.2.1. La MACO thérapeutique

La quantité maximale tolérable (MACO) de (A) pouvant être prise par un patient lorsqu'il prend la posologie journalière maximale de B est calculée en fonction de la dose minimale de (A) ayant un effet thérapeutique. De plus, le produit B ne doit pas être contaminé au-delà de 1/1000 de sa dose thérapeutique par le produit A. Le calcul de MACO est le suivant :

$$MACO (mg) = \frac{DTJ \min(A) \times T \min(B)}{FS \times DTJ \max(B)}$$

Avec :

- DTJmin(A) (mg/j) la dose thérapeutique journalière minimale du produit (A) précédent le nettoyage,
- Tmin(B) (mg) la plus petite taille de lot fabriqué du produit suivant (B),
- FS le facteur de sécurité, fixé à 1 000 (facteur empirique) pour les formes destinées à la voie orale,
- DTJmax(B) (mg/j) la dose thérapeutique journalière maximale du produit suivant (B).

Remarque : Dans le cas où les doses thérapeutiques journalières sont données en mg/kg/j, le poids de référence considéré est :

- Pour un adulte, 50 kg, comme défini selon l'EMA,
- Pour un enfant, suivant les courbes de poids données par l'AFPA.
- Pour un animal, 20 kg pour les chiens et 3 kg pour les chats

#### III.4.3.2.2.2. La MACO 10 ppm

La méthode 10 ppm n'est pas un critère d'acceptation en soi, mais une quantité définie comme acceptable lorsqu'elle est transférée d'un produit à un autre. Le principe de cette règle est de ne pas retrouver plus de 10 parties du produit A dans 1 million de parties du produit (B). Par exemple, on ne peut pas retrouver plus de 10 mg de (A) dans 1 kg de (B). Le calcul est le suivant :

$$MACO (mg) = 10 \times T_{min} (B)$$

Avec :

- $T_{min}(B)$  (kg) la plus petite taille de lot fabriqué du produit suivant (B).

#### III.4.3.2.2.3. La MACO PDE

L'approche toxicologique est calculée à partir de la valeur de la PDE (Permitted Daily Exposure). Cette valeur doit être calculée et documentée par un toxicologue qualifié.

La quantité maximale tolérable (MACO) de (A) pouvant être prise par un patient lorsqu'il prend la posologie journalière maximale de (B) est calculée en fonction de la dose toxicologique journalière maximale permise de (A). Le calcul est donc :

$$MACO (mg) = \frac{PDE (A) \times T_{min}(B)}{DTJ_{max}(B)}$$

Avec :

- $PDE(A)$  (mg/j) la PDE du produit (A)
- $T_{min}(B)$  (mg) la plus petite taille de lot fabriqué du produit suivant (B)
- $DTJ_{max}(B)$  (mg/j) la dose thérapeutique journalière maximale du produit suivant (B)

Si le produit étudié est considéré comme hautement toxique mais que la PDE n'est pas disponibles comme pour les compléments alimentaires, la méthode DL50 pourra être utilisée à titre exceptionnel, en y ajoutant des facteurs de pondération :

$$MACO (mg) = \frac{DL50 (A) \times PM \times T \min(B)}{FS \times 2000 \times DTJ \max(B)}$$

Avec :

- DL50(A) (mg/kg/j) la DL50 du produit (A)
- PM le poids standard : 50 kg pour un adulte (selon l'EMA), se référer aux courbes de poids de l'AFPA dans le cas d'un médicament (B) pédiatrique,
- Tmin(B) (mg) la plus petite taille de lot fabriqué du produit suivant (B)
- FS le facteur de sécurité. Le facteur 1000 est un facteur empirique pour les formes destinées à la voie orale.
- 2 000 : facteur de sécurité empirique
- DTJmax(B) (mg/j) la dose thérapeutique journalière maximale du produit suivant (B)

### III.4.3.2.2.3. Établissement du critère d'acceptation des contaminants chimiques

Les BPF imposent également que « *les critères d'acceptation prennent en compte l'effet cumulatif potentiel des différents composants des équipements au sein de la chaîne de production.* » (21)

Le critère d'acceptation doit donc intégrer la surface totale du train d'équipement commun aux produits A et B, en se concentrant sur la surface maximale partagée entre ces deux produits. Il est important de définir le train d'équipement de manière globale, en incluant toutes les étapes de production où les produits A et B pourraient entrer en contact, que ce soit lors de la fabrication, du stockage ou du conditionnement primaire.

Lorsque plusieurs trains d'équipement sont disponibles, il faut retenir la surface la plus grande comme scénario « pire des cas ».

L'ARL (Limite Acceptable de Surface sur le train d'équipement pour le traceur considéré) calculée à partir de la MACO la plus critique, est comme suit :

$$ARL (\mu g/cm^2) = \frac{1000 \times MACO}{S_{commun}}$$

Avec :

- Scommun (cm<sup>2</sup>) la surface des pièces d'équipement en contact avec le produit, communs aux produits (A) et (B).

Par la suite des facteurs sont appliqués en fonction de la méthode de prélèvement (swab ou eau de rinçage).

#### **Prélèvements par swab sur équipement :**

Pour les prélèvements par swab, le critère d'acceptation est directement l'ARL :

$$\text{Critère d'acceptation}(\mu\text{g}/\text{cm}^2) = \text{ARL}$$

Si l'ARL est supérieur à la limite du visuellement propre ( $4\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), le critère d'acceptation retenue est celle de la limite du visuellement propre.

#### **Prélèvements par eau de rinçage sur équipement**

Pour les prélèvements par eau de rinçage, le critère d'acceptation dépend du volume d'eau utilisé pour le rinçage. En effet, plus le volume d'eau utilisé pour réaliser le prélèvement est élevé, plus le produit sera dilué. Le calcul du critère d'acceptation est réalisé comme suit :

$$\text{Critère d'acceptation } (\mu\text{g}/\text{mL}) = \frac{\text{ARL } (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times \text{Spèce}}{\text{Vrinçage}}$$

Avec :

- Spèce ( $\text{cm}^2$ ) la surface prélevée de la pièce d'équipement prélevée,
- Vrinçage (mL) le volume d'eau utilisée pour réaliser le prélèvement.

#### **III.4.3.2.3. Critère d'acceptation des agents de nettoyage**

En plus de la contamination potentielle du produit suivant par un des composés du produit précédent, la validation du nettoyage doit également prendre en compte le risque lié aux résidus d'agents de nettoyage.

À l'instar du calcul du MACO pour les produits précédents, le critère des 10 ppm, thérapeutique ainsi que le critère toxicologique peuvent être utilisés en fonction de la toxicité de l'agent en question. Il est donc nécessaire que les fournisseurs donnent une composition détaillée et exhaustive de ces agents afin d'évaluer leur toxicité.

#### III.4.3.2.4. Critère d'acceptation des résidus microbiologiques

Selon les BPF « le risque présenté par **une contamination microbienne** et par une contamination par les endotoxines doit être considéré » lors de la validation de nettoyage. De ce fait, il convient de valider que le procédé de nettoyage et le stockage ne soit pas être source de développement microbien. (21)

Le traceur microbiologique prédominant est la recherche des germes aérobies totaux. L'identification des germes retrouvés est recommandée afin de visualiser le type de contamination des surfaces prélevées et de suivre une tendance de contamination au fil du temps. En cas de non-conformité sur l'équipement, le dénombrement peut être évalué sur les germes spécifiques recherchés dans le produit finit suivant.

Il existe deux méthodes pour déterminer les critères d'acceptation des résidus microbiologiques : la première consiste à utiliser le calcul de la MACO, tandis que la seconde repose sur l'application des recommandations des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) conformément aux BPF. Le choix de la méthode dépendra du contexte spécifique de production et du niveau de contrôle microbiologique requis.

##### III.4.3.2.4.1.1. Médicaments stériles

Les BPF recommandent pour les produits stériles des seuils microbiologiques stricts dans les ZAC en fonction de la classe de la zone.

Les limites recommandées de contamination microbiologique pour chaque classe sont les suivantes : (31)

Classe	Échantillon d'air UFC/m <sup>3</sup>	Boîtes de sédimentation (diamètre 90 mm) UFC/4 heures*	Gélose de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque
A**	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Figure 14 : Les limites recommandées de contamination microbiologique pour chaque classe en ZAC

##### III.4.3.2.4.1.2. Médicaments non stériles

#### Calcul par la MACO

Après le nettoyage des équipements en fabrication non stérile, il n'est pas attendu que l'équipement soit stérile. Des limites de biocontamination peuvent être établies en fonction du produit suivant et ajustées en tenant compte des autres sources potentielles de contamination

(comme les matières premières). Ces calculs peuvent donner des niveaux de contamination plus élevés que les standards stricts, mais une analyse de risque doit déterminer si ces niveaux sont acceptables en fonction des caractéristiques du prochain produit.

La méthode MACO pour les résidus microbiologiques peut être utilisée pour définir des critères stricts de propreté en fonction de la toxicité ou du potentiel infectieux des contaminants microbiens.

Le calcul est le suivant :

$$MACO (mg) = \frac{C_{max} \times T_{min}(B)}{FS}$$

Avec :

- C<sub>max</sub> : spécification pharmacopée européenne en UFC/g
- T<sub>min</sub>(B) (mg) la plus petite taille de lot fabriqué du produit suivant (B)
- FS le facteur de sécurité. Le facteur 1000 est un facteur empirique pour les formes destinées à la voie orale.

### **Recommandation des BPF**

A défaut de ne pas calculer par via la MACO pour des produits non stériles, le critère d'acceptation est fixé à  $\leq 50$  UFC/ 25 cm<sup>2</sup> par analogie de la classe D.

#### **III.4.3.2.4.1.3. Établissement du critère d'acceptation des résidus microbiologiques**

Tout comme le critère d'acceptation pour la recherche de contaminants chimiques, des facteurs sont appliqués en fonction de la méthode de prélèvement (swab ou eau de rinçage).

#### **Prélèvements par swab**

Pour les prélèvements par swab, le critère d'acceptation est directement l'ARL :

$$Critère\ d'acceptation(UFC/cm^2) = ARL$$

#### **Prélèvements par eau de rinçage**

Pour un prélèvement par eau de rinçage, le critère d'acceptation doit tenir compte de la surface prélevée, et du volume d'eau purifiée utilisée :

$$\text{Critère d'acceptation (UFC/mL)} = \frac{2 \times \text{Spièce}}{\text{Vrinçage}}$$

Avec :

- Spièce (cm<sup>2</sup>) la surface prélevée de la pièce d'équipement prélevée,
- Vrinçage (mL) le volume d'eau utilisée pour réaliser le prélèvement.
- 2 correspondant à la norme de 50 UFC/25 cm<sup>2</sup>, soit 2 UFC/cm<sup>2</sup>

#### **III.4.4. Choix des méthodes de prélèvements et d'analyses**

Une fois les critères d'acceptation déterminés pour la recherche des contaminants chimiques et microbiologiques, il faut sélectionner les méthodes de prélèvements et d'analyses.

Afin de standardiser les pratiques et d'éviter tout biais au niveau des prélèvements, il est nécessaire, au préalable, de valider et documenter les méthodes de prélèvements (swab, eau de rinçage), et les méthodes d'analyse des prélèvements (HPLC, CPG, ...). Cette validation et documentation sont à réaliser sur chacun des différents types de matériau/surface à prélever et pour chaque produit à valider.

##### **III.4.4.1. Les méthodes de prélèvement**

2 méthodes de prélèvement peuvent être utilisées pour couvrir la recherche des différents contaminants :

- Les méthodes de prélèvements directs
- Les méthodes prélèvements indirects

Le choix de la méthode de prélèvement doit tenir compte des contraintes suivantes :

- L'accessibilité des surfaces et le risque sécurité,
- La dimension des surfaces de prélèvements,
- Les volumes de solvant pour collecter les écouillons,
- Les volumes d'eaux de rinçage,
- Le risque de contaminer les points de prélèvement via des prélèvements précédents.

Une procédure détaillée des méthodes de prélèvements doit être disponible. Celle-ci décrit de façon exhaustive et sans ambiguïté chaque étape de la technique de prélèvement : surface prélevée pour chaque partie d'équipement, utilisation de gabarits si nécessaire, positionnement des écouillons, nombre de passages, force d'application, etc.

#### **III.4.4.1.1. Les méthodes directes**

Pour des équipements et de surface accessibles ou démontables, le prélèvement est préférentiellement réalisé directement sur la surface de l'équipement. On retrouve comme méthodes de prélèvement : essuyage/« swabbing », par écouvillonnage ou par contact.

Les supports servant au prélèvement peuvent être utilisés tels quel ou bien imprégnés d'un solvant pour permettre une meilleure récupération des contaminants à rechercher selon la solubilité du contaminant recherché. (32)

##### **III.4.4.1.1.1. Prélèvements par swabbing**

Cette méthode est recommandée par la FDA, elle permet de prélever différents types de surfaces (matériau, formes) et d'insister sur les points potentiellement les plus critiques lorsque ceux-ci sont accessibles à une méthode directe.

Cette technique est principalement utilisée dans les cas de :

- Résidus peu solubles, incrustés ou collés sur la surface
- Surface accessible, plane de préférence
- Équipements à nettoyer possédant des zones difficiles d'accès pour les fluides de nettoyage (ex: Piquages sur cuve ...)

Elle est réalisée à l'aide d'un swab qui peut être un écouvillon ou une lingette, imprégné ou non de solvant. Le choix du matériel doit être adapté au prélèvement, à l'équipement, ne relarguant pas de polluants et ne doit pas interférer avec l'analyse.

Le prélèvement par swab est réalisé sur une surface délimitée (25 cm<sup>2</sup>). De ce fait, elle est uniquement applicable pour les pièces présentant une surface de plus de 25 cm<sup>2</sup>.

La validation de la méthode analytique doit préalablement déterminer un rendement d'essuyage par type de matériau. Comme toutes méthodes analytiques développées, elle doit être décrite afin d'obtenir une répétabilité et une fidélité dans la méthode de prélèvement (direction et sens des passages de l'écouvillon, force appliquée sur l'écouvillon).

Enfin, la personne en charge du prélèvement doit être formée au mode opératoire de prélèvement de façon à garantir la bonne efficacité et reproductibilité du prélèvement.

#### **III.4.4.1.1.2. Prélèvements par écouvillonnage**

La méthode par écouvillonnage est similaire au swabbing. Elle est utilisée dans le cadre de recherche de contaminants microbiologique. L'écouvillon permet d'accéder à des zones impossibles d'accès avec une boîte contact.

L'écouvillon est ensuite mis dans un milieu de culture favorable à la croissance bactérienne.

#### **III.4.4.1.1.3. Prélèvements par gélose contact**

Cette méthode est utilisée pour la recherche de contaminants microbiologiques. Elle peut être utilisée aussi bien sur des surfaces planes et lisses d'équipements que sur des surfaces des locaux.

Elle consiste en l'application d'une gélose (type count-tact) sur la surface à prélever et permet ainsi d'appliquer une force constante et reproductible d'un opérateur à l'autre directement sur la surface de l'équipement.

Cette méthode a l'avantage d'être qualitative (rapport du nombre de colonies sur la surface de la boîte qui équivaut à 25cm<sup>2</sup>). Néanmoins, après utilisation, un nettoyage et une désinfection sur le point d'application doit être effectuée pour ne pas contaminer la surface avec des résidus de gélose.

#### **III.4.4.1.2. Les méthodes indirectes**

La méthode indirecte de prélèvement se fait par les eaux de rinçage. (32)

##### **III.4.4.1.2.1. Prélèvements par les eaux de rinçage**

Cette technique est principalement utilisée pour les équipements :

- Dits « à géométrie complexe » pour lesquels les prélèvements par écouvillonnage ne sont pas envisageables,
- Pour les équipements clos, lorsque les équipements ne peuvent être démontés...
- Sur de petites surfaces (inférieure à 25 cm<sup>2</sup>)

Elle reste cependant peu recommandée dans le cas de produits peu solubles et de produits adhérents fortement aux surfaces. De plus, aucune action mécanique n'est réalisée entraînant le risque d'obtenir un rendement faible.

On prélève à un certain point de l'équipement un volume défini de la dernière eau de rinçage (le volume doit être déterminé par avance en fonction de la méthode d'analyse qui sera utilisée par la suite).

Cette méthode est facile à mettre en œuvre et est représentative de l'état général de propreté de l'équipement, du fait d'une large surface balayée par le liquide de rinçage.

### **III.4.4.2. Les méthodes analytiques chimiques**

Le type de méthode analytique utilisé (spécifique ou non spécifique), est choisi en fonction des caractéristiques chimiques du traceur, des seuils de quantification à atteindre, des moyens à disposition dans le laboratoire, des données historiques existantes...

Ces méthodes analytiques appliquées sont validées pour chaque « worst-case » identifié ainsi que pour la recherche de traces de détergent.

#### **III.4.4.2.1. Les méthodes spécifiques**

Les méthodes spécifiques doivent être considérées en priorité par rapport à une méthode non spécifique pour la recherche du produit précédent mais aussi pour la recherche des agents de nettoyage. Les méthodes spécifiques permettent une détection et une quantification exacte et précise du contaminant.

Certaines méthodes spécifiques permettent de quantifier un traceur en présence d'interférences d'autres produits (ex : HPLC)

La plupart des méthodes spécifiques nécessite l'utilisation d'un standard de référence du traceur recherché afin de réaliser la gamme de dosage. Le contaminant doit être non dégradé pour être quantifier correctement.

L'utilisation de la méthode de dosage du principe actif du produit fini présent dans le dossier réglementaire peut être prise en compte pour le contrôle des résidus de surface.

Les méthodes spécifiques principalement rencontrées sont :

- La chromatographie liquide (ex : HPLC)
- La chromatographie gazeuse (ex : CPG)

#### **III.4.4.2.2. Les méthodes non spécifiques**

L'utilisation d'une méthode non spécifique doit être justifiée par rapport à une méthode spécifique. Les méthodes non spécifiques sont souvent utilisées pour la quantification de résidu dans des eaux de rinçage et pour le suivi de l'état validé des procédés de nettoyage.

Ceux sont des méthodes rapides à mettre en œuvre, la plupart du temps sans avoir besoin de standard de référence spécifique à la molécule recherchée. Les méthodes non spécifiques peuvent être utilisées dans le cas de produits dégradés (ex : COT). Elles sont utilisées pour avoir un aperçu global de tous les contaminants de surface (ex : conductivité).

Si une contamination est détectée, il est nécessaire de réaliser des investigations avec une méthode spécifique afin de définir la nature du contaminant.

Les méthodes non-spécifiques principalement rencontrées sont :

- Le carbone organique total (COT)
- La conductivité
- Le pH
- Etc.

### III.4.4.3. Les méthodes analytiques microbiologiques

Une méthode d'analyse appropriée pour détecter les contaminants microbiologiques doit aussi être prise en compte. Le tableau suivant présente les caractéristiques des principales méthodes d'analyse microbiologique, telles que décrites par la pharmacopée européenne, et utilisées pour valider le processus de nettoyage : (32)

Tableau 12 : Caractéristiques des méthodes de prélèvements microbiologiques

Méthodes d'analyse	Caractéristiques								
	Méthodes de prélèvement			Fiabilité	Identification	Rapidité Résultat	Simplicité mise en œuvre	automatisation	coût
	Contact	écouvillonnage	Rinçage						
Incubation d'une gélose -boîte contact -film à réhydrater	X			+++	Oui	2-5j	+++	Non	+
	X		X	++	Oui		++		
Ensemencement direct	X	X		+++	Oui	14j	+++	Non	+
Filtration sur membrane			X	+++	Oui	7j	+++	Non	+
ATP-métrie		X	X	+	Non	3-5h	+++	Non	++
EPI fluorescence		X	X	++	Oui*	1-2j	++	Oui	+++
Test LAL			X	+++	Non	qqes h	++	Oui	++

Avec :

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

### **III.4.5. Validation des méthodes de prélèvements et d'analyses**

#### **III.4.5.1. Validation d'une méthode analytique**

Une méthode analytique est l'ensemble des opérations requises pour effectuer l'analyse / le contrôle d'une substance. On distingue les méthodes décrites dans les pharmacopées et les méthodes développées en interne. Lorsque les méthodes conçues/développées dans le laboratoire sont issues de monographie dont on étend le domaine d'application, une validation de la méthode est nécessaire.

Ainsi la validation d'une méthode analytique consiste à démontrer de façon documentée qu'elle correspond à l'usage pour lequel elle est prévue.

Le guideline ICH Q2(R1), intitulé "Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology" fournit des recommandations détaillées sur les paramètres essentiels à considérer lors de la validation des méthodes analytiques, tels que la précision, la spécificité, la linéarité, la sensibilité (limites de détection et de quantification), la répétabilité, et la robustesse.

##### **III.4.5.1.1. La spécificité**

La spécificité d'une méthode analytique se définit comme la capacité à identifier de manière précise la présence de la substance cible en présence d'autres composants éventuels (ex : agent de nettoyage, excipient du produit fini...).

Une méthode est considérée comme « spécifique » si elle permet d'assurer que le signal obtenu provient uniquement de la substance cible ou si elle permet de mesurer quantitativement un paramètre physico-chimique ou un groupement fonctionnel d'une ou plusieurs substances dans l'échantillon.

Ainsi, il s'agit de prouver que les substances quantifiées dans la matrice sont bien celles recherchées. En pratique, la spécificité est souvent vérifiée en s'assurant de l'absence d'interférences.

##### **III.4.5.1.2. La fidélité, répétabilité et reproductibilité**

La fidélité reflète la cohérence des résultats obtenus lorsqu'un même échantillon homogène est mesuré plusieurs fois dans des conditions définies. Elle peut être évaluée à trois niveaux : la répétabilité, qui mesure la précision des résultats obtenus dans des conditions identiques et sur une courte période ; la fidélité intermédiaire (ou intra-laboratoire), qui évalue la précision des mesures réalisées dans le même laboratoire mais à des moments différents ou par différents opérateurs ; et la reproductibilité (ou inter-laboratoires), qui examine la capacité de la méthode à produire des résultats cohérents lorsqu'elle est utilisée dans différents laboratoires.

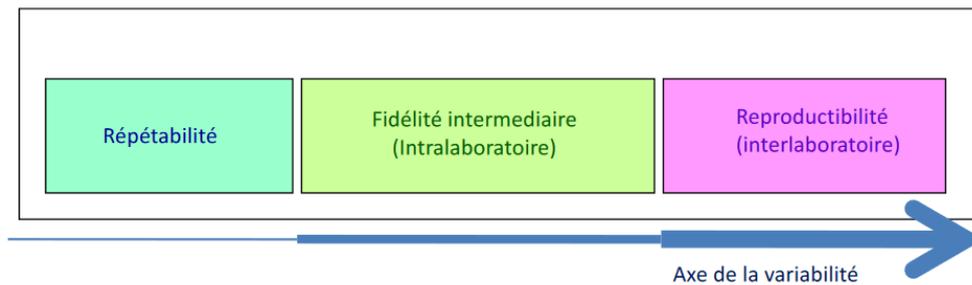


Figure 15 : Composantes croissantes de la variabilité : répétabilité, fidélité intermédiaire (33)

La fidélité reflète uniquement la dispersion des erreurs aléatoires et n'est pas liée à la valeur réelle ou attendue. Elle est quantifiée en calculant l'écart-type des résultats obtenus lors des essais et peut également être exprimée en termes de coefficient de variation (CV).

#### III.4.5.1.3. La linéarité

Le terme « linéarité » fait référence à la relation entre les concentrations mesurées à l'aide de la fonction d'étalonnage et les concentrations théoriques. Lors de la validation, l'étude de la linéarité examine la proportionnalité entre les concentrations calculées par la fonction d'étalonnage et les concentrations théoriques. Cette analyse est en réalité une évaluation du biais de justesse.

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

Si le critère d'acceptation est proche de la limite de quantification (LOQ) : linéarité autour de la LOQ

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

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

#### III.4.5.1.4. La justesse

La justesse indique l'écart entre un ensemble de valeurs mesurées dans des conditions idéales et une valeur de référence. La véritable mesure de la justesse est souvent établie en comparaison avec une substance de référence (SCR). En l'absence de SCR, une valeur généralement acceptée comme étant correcte peut être utilisée comme référence.

#### **III.4.5.1.5. L'exactitude**

L'exactitude exprime l'étroitesse de l'accord entre le résultat et la valeur de référence acceptée, aussi appelée « valeur vraie ». L'étroitesse de l'accord ainsi observée est la résultante de la somme des erreurs systématiques et aléatoires, en d'autres termes l'erreur totale liée au résultat. Par conséquent, l'exactitude est l'expression de la combinaison de la justesse et de la fidélité.

#### **III.4.5.1.6. La limite de détection (LOD)**

La limite de détection (LOD) est la plus faible quantité d'une substance qui peut être détectée, bien que non mesurable de manière précise.

#### **III.4.5.1.7. La limite de quantification (LOQ)**

La limite de quantification (LOQ) n'a pas de définition strictement définie. En règle générale, la LOQ correspond à la plus basse concentration d'une substance dans un échantillon qui peut être mesurée de manière fiable et précise selon des conditions expérimentales spécifiques. Cette limite est déterminée par la capacité de la méthode à fournir des résultats avec une précision et une exactitude acceptable, garantissant ainsi que les concentrations inférieures à cette limite ne peuvent pas être quantifiées de manière fiable.

### III.4.5.2. Validation de la méthode de prélèvement

La validation de la méthode de prélèvement a pour objectif de démontrer que si le résidu est présent sur une surface, il peut être détecté / quantifié de manière fiable et reproductible.

En soit, elle consiste à déterminer le pourcentage de traceur présent initialement sur l'équipement qui sera réellement récupéré, de vérifier les conditions et dans la finalité de vérifier la durée de stabilité des échantillons. Le pourcentage ainsi déterminé est appelé « taux de recouvrement ».

#### III.4.5.2.1. Taux de recouvrement

Le taux de recouvrement permet de corriger le résultat analytique pour obtenir la « valeur vraie » des prélèvements réalisés sur les équipements, et ainsi obtenir la réelle contamination de la surface prélevée.

Il prend en compte à la fois le taux d'extraction et le taux de récupération.

- Le taux d'extraction
- Le taux de récupération

- **Taux d'extraction**

Il permet de mesurer l'efficacité de l'étape d'extraction en évaluant quel pourcentage de traceur présent sur l'écouvillon après prélèvement qui est ensuite transférée en solution à l'aide de la méthode d'extraction. C'est le rapport entre la quantité recueillie et la quantité mesurée

Le taux d'extraction n'est pas utilisé pour l'interprétation des résultats de validation du nettoyage, il permet cependant d'assurer une optimisation de la méthode de prélèvement. Même s'il peut être étudié uniquement dans le cas où les taux de recouvrement obtenus sont trop faibles, il est conseillé de le réaliser en amont afin de garantir une efficacité à chaque étape du prélèvement.

La formule de calcul est la suivante :

$$\text{Taux d'extraction (\%)} = \frac{\text{Quantité de traceur présent dans la solution finale}}{\text{Quantité de traceur présent sur écouvillon après prélèvement}} \times 100$$

Des taux d'extraction supérieurs à 70% sont généralement jugés comme acceptables. S'ils sont inférieurs à 70% la méthode d'extraction nécessite une optimisation (méthodologie, temps...). Le critère dépend de nouveau de l'exigence souhaitée.

Par ailleurs, la détermination du temps d'extraction doit être optimisé pour permettre une récupération maximale des résidus sans compromettre l'intégrité de l'échantillon.

Le temps d'extraction dépend de plusieurs facteurs, tels que la nature du solvant utilisé, la technique d'extraction, et les types de résidus présents sur les surfaces. Il est essentiel que l'extraction soit suffisamment longue pour garantir que tous les résidus potentiels soient dissous ou déplacés du matériau, mais elle ne doit pas être excessive au risque de surcharger le système analytique avec des interférences.

Des études préliminaires sont souvent réalisées afin de déterminer la durée d'extraction la plus optimale, en tenant compte des critères d'acceptation fixés, et notamment les limites de quantification.

- **Taux de récupération**

Il se réfère à la capacité de la méthode analytique à récupérer les résidus présents sur la surface. C'est le rapport entre la quantité recueillie et la quantité de dépôt maximum admissible :

$$\text{Taux de récupération (\%)} = \frac{\text{Quantité de traceur présent sur écouvillon après prelevement}}{\text{Quantité de dépôt maximum admissible sur la surface}} \times 100$$

La quantité de dépôt maximum admissible correspond à la quantité maximum tolérée pour une surface de 25 cm<sup>2</sup>. Pour déterminer cette quantité, on définit dans un premier temps le volume de mise en solution à partir du critère d'acceptation chimique défini au préalable.

Arbitrairement, pour un volume de 10 ml (minimum réalisable matériellement) :

$$\text{Concentration maximale (\mu g / ml)} = \frac{Q}{10 \text{ ml}}$$

Avec :

- Q = quantité de principe actif à ne pas dépasser (critère d'acceptation en µg)

La concentration maximale de principes actifs pouvant être admise dans un prélèvement de surface doit être supérieure à la limite de quantification de la méthode de dosage.

Ensuite on détermine ensuite la quantité de dépôt maximum admissible sur notre surface. La contamination artificielle de la surface de prélèvement est effectuée par un dépôt de poudre de comprimé dont la teneur en principe actif devra être équivalente à la teneur maximale admise.

$$\text{Quantité de dépôt maximum admissible sur la surface (mg)} = \frac{Q \text{ (mg/25cm}^2\text{)} \times 100}{\% \text{ de PA}}$$

Avec :

- Q = quantité de principe actif à ne pas dépasser (mg)

Ainsi, le taux de recouvrement global est le produit de ces deux composantes, soit :

$$\text{Taux de recouvrement (\%)} = \text{Taux d'extraction} \times \text{taux de récupération} \times 100$$

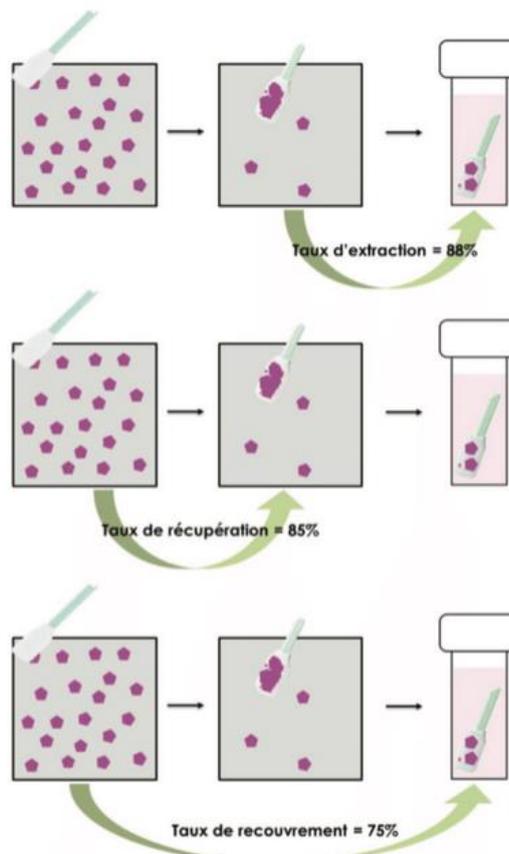


Figure 16 : Schématisation des étapes de récupération, extraction et recouvrement (34)

- **Taux de recouvrement**

L'étude du taux de recouvrement consiste à déposer une quantité connue de résidu contaminant en solution sur un support de prélèvement et autour du critère d'acceptation de surface. La surface est échantillonnée selon la méthode d'échantillonnage que l'on cherche à valider et l'échantillon obtenu est analysé par la méthode analytique validée.

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

Il est nécessaire de décrire de façon détaillée la méthode de prélèvement afin de garantir sa reproductibilité (par exemple, le nombre d'écouvillons utilisé, la quantité de solvant de mouillage, la séquence de prélèvement, temps de contact avec le solvant de rinçage, etc.)

Les taux de recouvrement sont évalués selon un protocole d'étude pour chacun des matériaux et chaque type de prélèvements, par un opérateur (idéalement 2 opérateurs) sur 3 plaques à 3 concentrations (50%, 100 % et 200 %)

Pour chaque concentration :

- Aucun des taux de recouvrement individuels ne doit être inférieur à 70%
- Le coefficient de variation (CV) des résultats de chaque concentration (n=3)  $\leq$  10 %

Si le taux de recouvrement défini est supérieur à 70 %, alors il est pris en compte dans les calculs des résultats de validation physico-chimique sous la forme d'un facteur de correction.

Entre 50 % et 70 %, réalisation d'un 4ème essai en laboratoire à 100 % avec vérification du coefficient de variation (CV  $\leq$  10 %).

Si le taux de recouvrement défini est inférieur à 50 %, alors des investigations et justifications sont attendues afin d'optimiser la procédure de prélèvement (ex : Augmenter le nombre et/ou la force et/ou la vitesse des passages du support de prélèvement, diminuer la saturation en solvant du support de prélèvement, modifier la technique de prélèvement,).

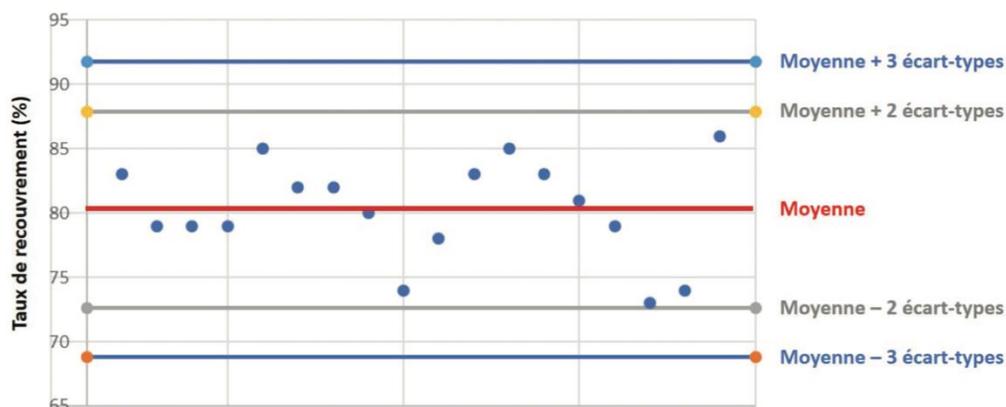
Une fois le taux de recouvrement obtenu et conforme aux spécifications établies :

- La valeur servira de facteur de correction dans les calculs pour l'interprétation des analyses de validation du nettoyage.
- La valeur servira de critère à atteindre dans le cadre de l'habilitation des opérateurs réalisant les prélèvements.

Pour évaluer l'efficacité ainsi que la variabilité de la méthode de prélèvement, une analyse statistique des données recueillies est conseillée.

Le graphique ci-dessous présente les résultats obtenus lors de la validation d'une méthode de prélèvement direct. Il montre les taux de recouvrement calculés pour les 18 prélèvements réalisés. La ligne horizontale en rouge représente la moyenne des valeurs, tandis que les lignes grises indiquent les limites de l'intervalle « moyenne  $\pm$  2 écarts-types », et les lignes bleues définissent l'intervalle « moyenne  $\pm$  3 écarts-types ». (34)

Il est admis que 95 % des valeurs générées par le graphique se situent dans un intervalle donné (représenté ici en gris), et que 99 % des valeurs se trouvent dans un intervalle plus large (représenté en bleu).



Graphique 1 : Exemple de représentation graphique des taux de recouvrement obtenus lors de la validation de la méthode prélèvement (34)

Ces intervalles tiennent compte non seulement de la moyenne des valeurs obtenues, mais aussi de la variabilité de ces résultats, mesurée par les écarts-types. Ainsi, pour interpréter les résultats des prélèvements de validation, il peut être pertinent d'utiliser la limite inférieure de l'intervalle, calculée comme étant la moyenne moins trois fois l'écart-type. Ce choix permet d'assurer, avec une probabilité de 99 %, que l'efficacité réelle du prélèvement sera couverte par le taux de recouvrement utilisé dans ce calcul. Par exemple, dans le cas étudié, un taux de correction de 68 % est retenu.

Dans le cadre des habilitations, il est judicieux d'adopter un critère légèrement plus strict, en choisissant l'intervalle intermédiaire, correspondant à la moyenne moins deux fois l'écart-type.

L'application du même taux de recouvrement que celui utilisé pour les validations de nettoyage pourrait en effet fausser l'évaluation de l'efficacité réelle du prélèvement lors de l'habilitation. Si un opérateur parvient de justesse au taux de recouvrement cible durant l'habilitation, rien ne garantit qu'il maintiendra cette efficacité dans des prélèvements ultérieurs. En adoptant un critère distinct, on introduit ainsi une marge de sécurité supplémentaire.

#### **Cas des agents de nettoyages :**

Les taux des recouvrements ne sont pas réalisés dans le cadre de la recherche des agents de nettoyage étant donné qu'ils sont considérés comme très soluble dans l'eau. Ainsi, aucun facteur correctif n'est pris en compte dans les calculs des résultats analytiques.

#### **Cas des contaminants microbiologiques :**

De même que pour les agents des nettoyages, les taux des recouvrements ne sont pas réalisés pour la recherche de contaminants microbiologiques en raison de leur faible reproductibilité, de l'inadéquation des méthodes actuelles comme celle des coupons, et des défis liés à la perte de viabilité des microorganismes et à la sélection des représentants types.

#### **III.4.5.2.2. Conditions des essais**

Les tests sont effectués dans des conditions qui se rapprochent le plus possible de celles rencontrées lors des prélèvements réels : mêmes supports, mêmes techniques de prélèvement, ainsi que des volumes de solvant utilisés pour le prélèvement et l'extraction, et un traitement similaire de l'échantillon.

Tous les types de matériaux et produits recueillis lors de la validation du nettoyage doivent être représentés. Les quantités de résidus déposées sont généralement choisies pour entourer le critère d'acceptation. Il est possible de déposer une quantité correspondant à la limite de quantification de la méthode analytique si celle-ci est proche du critère d'acceptation

### III.4.6. Les conditions de mise en œuvre d'une étude de validation de nettoyage

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

- Quels points doit-on prélever sur l'équipement ?
- Combien de run est-il nécessaire pour valider une procédure de nettoyage ?
- Quelle est la durée pendant laquelle le nettoyage reste valide ?
- Quel est le délai maximal entre la fin de la production et le début du nettoyage ?
- Quelle est la durée de validité sans nettoyer l'équipement ?

#### III.4.6.1. Justifications des points de prélèvements

Selon les BPF « *Les protocoles de validation du nettoyage doivent préciser ou référencer les points à échantillonner, la justification de la sélection de ces points, et définir les critères d'acceptation* ». (21)

Afin d'éviter de prélever toutes les pièces composant l'équipement / matériel à vérifier, une analyse de risque doit être mise en place. Cette approche consiste à déterminer les pièces les plus difficiles à nettoyer de l'équipement / matériel à vérifier. Le postulat étant que si la surface la plus difficile à nettoyer est propre, alors le reste de l'équipement / matériel l'est également. Les pièces qui sont potentiellement à prélever sont les pièces en contact avec le produit.

Le choix des pièces à prélever est défini selon les critères suivants :

- Contact produit : les risques de contaminations se situent au niveau des zones de contact produit/équipement,
- Démontage : les pièces démontables permettent un accès facilité aux différentes surfaces, contrairement aux pièces fixes.
- Constitution : les pièces composées de plusieurs éléments présentent des zones difficiles d'accès (zones de soudure, espaces étroits, espaces morts, ...) et sont donc plus difficiles à nettoyer,
- Matière : certains matériaux sont susceptibles de retenir les contaminants, tels que les matériaux poreux, avec risque de relargage par la suite,
- Forme : les surfaces planes/lisses sont les plus simples à nettoyer, contrairement aux pièces présentant des recoins angulaires, ou des pièces de types grilles, tubes,

- Accessibilité : des pièces peuvent présenter des surfaces difficilement accessibles, ne permettant pas une action mécanique pour le nettoyage de ces surfaces,
- Type de nettoyage : nettoyage manuel, semi-automatique ou automatique.

Pour chacun de ces critères, un score est attribué. La multiplication de ces scores donne un indice de criticité des pièces, permettant leur classement. Les pièces présentant les indices de criticité les plus élevés sont à prélever.

#### **III.4.6.2. Durée de validité du nettoyage**

Comme le précise les BPF « *L'influence du temps écoulé entre la fabrication et le nettoyage, et du temps écoulé entre le nettoyage et l'utilisation doit être prise en compte pour définir la durée maximale de l'état sale et de l'état propre dans le procédé de nettoyage* ». (21)

##### **III.4.6.2.1. La durée de campagne**

Lorsqu'il s'agit de fabrication par campagne (enchaînement de plusieurs lots d'un même produit), il est important d'examiner aussi l'impact que cela peut avoir sur la capacité à nettoyer les équipements à la fin de chaque campagne. Ainsi, la durée maximale d'une campagne, que ce soit en termes de temps ou de nombre de lots fabriqués, doit servir de référence pour la validation des procédures de nettoyage. Pour chacun de ces critères, le paramètre validé sera celui qui représente la condition la plus restrictive observée lors des différentes sessions de validation.

##### **III.4.6.2.2. Dirty Holding Time (DHT)**

Le DHT est défini comme le temps d'attente entre la fin de la fabrication et le début du nettoyage. Durant ce laps de temps, l'équipement reste sale.

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 au préalable. Ces changements influencent l'efficacité du nettoyage.

Dans le cadre de validation de nettoyage, la détermination et la validation du DHT est obligatoire. Le DHT validé au cours des runs de validation de nettoyage doit être le plus précis possible (en jours et heure, voire minute) et ne doit pas être dépassé en routine. Un moyen de contrôle doit être mis en œuvre pour s'assurer du suivi de ce temps.

### III.4.6.2.3. Clean Holding Time (CHT)

Le CHT est définie comme le temps d'attente entre la fin du nettoyage (le séchage faisant partie intégrante du procédé de nettoyage) et le début de la fabrication suivante (déballage, montage, soufflage, etc.). Durant ce laps de temps, l'équipement est propre, sec et dans ces conditions de stockage définies.

La détermination du CHT ainsi que sa validité permettent de s'assurer que le matériel nettoyé 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 CHT n'est valable que si l'équipement reste en zone classée.

Le fondement de la définition de ce temps est basé sur le principe que « rien n'est propre éternellement ». Tout équipement nettoyé, non utilisé, sera un jour ou l'autre inévitablement contaminé de nouveau de manière exogène (poussières, particules) ou endogène (bactéries, champignons). L'expiration de ce délai exige de nouveau un re-nettoyage. Ce délai est en quelques sortes la « date limite d'utilisation » de l'équipement.

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.

Les conditions de stockage peuvent se traduire par l'utilisation de film cellophane de qualité pharmaceutique ou des housses de protection en plastique, et par le contrôle des paramètres du lieu de stockage (température, humidité, qualité de l'air, etc.).

Pour valider un CHT, seuls un contrôle visuel et des prélèvements microbiologiques seront effectués sur les surfaces à risque à l'issue de la période de validité souhaitée.

Les temps les plus courts couverts lors de l'exercice de validation seront ceux applicables en routine. L'environnement et les conditions de stockage devront être décrits dans chaque procédure d'utilisation du matériel.

Le CHT peut être évalué pendant la validation de nettoyage ou dans un protocole spécifique et indépendant à la validation de nettoyage. Dans ce dernier cas, il faudra que la validation de nettoyage ait déjà été réalisée afin de garantir l'état propre de l'équipement pour les différents contaminants en fin de nettoyage.

### III.4.6.3. Le nombre de runs de validation

« La procédure de nettoyage doit être effectuée **un nombre de fois suffisant** en fonction **d'une évaluation du risque** et doit répondre aux critères d'acceptation afin de **prouver** que la méthode de nettoyage est validée ». En somme, le nombre de 3 runs consécutifs sans justification n'est donc plus acceptable aujourd'hui.

Une analyse de risque peut ainsi être mise en place afin de prendre en considération les paramètres critiques associés aux différentes étapes du procédé et ayant un impact sur la robustesse du procédé de nettoyage.

Le nombre de run est défini selon les critères suivants :

- Le nombre d'opérateur
- Le niveau de pilotage des paramètres (température, dosage du détergent, pression)
- Le type de nettoyage (manuel, automatique,)
- L'action mécanique (trempage, karcher, ...)

### III.4.6.4. Maintien de l'état validé et revalidation

#### III.4.6.4.1. Monitoring

Une fois que le procédé de nettoyage a été validé sur un équipement, il est essentiel de mettre en place un suivi pour garantir que son état validé est maintenu. Ce suivi peut être assuré grâce à des cartes de contrôles.

Les cartes de contrôle sont des outils graphiques utilisés pour suivre et gérer l'évolution des paramètres d'un processus au fil du temps. Elles reposent sur des échantillons prélevés régulièrement, dont les données sont représentées sur un graphique. Sur ce graphique, on trace :

- Une ligne centrale qui reflète la moyenne des échantillons, permettant ainsi de situer la "position" du processus.
- Des limites supérieure et inférieure, placées à égale distance de la ligne centrale, correspondant à trois fois l'écart-type ( $3\sigma$ ) de la moyenne. Ces limites indiquent l'étendue acceptable des variations du processus.

En analysant les points de données sur la carte de contrôle, il est possible de repérer des écarts, des tendances ou des variations importantes par rapport à la norme établie. Si une des valeur moyenne est supérieure à  $3\sigma$ , alors, il y a hors tendance. Une déviation et investigation doit être réalisée.

Les cartes de contrôle permettent ainsi d'évaluer la variabilité d'un processus et de prendre des mesures correctives en cas de dérives. Elles sont essentielles pour assurer la stabilité et

la fiabilité du processus, en offrant une surveillance continue et une prise de décisions éclairée basée sur des données objectives.

#### **III.4.6.4.2. Validation périodique**

La validation périodique du processus de nettoyage est réalisée à des intervalles déterminés, établis en fonction des résultats d'une analyse de risques approfondie. Cette analyse prend en compte divers facteurs, dont le niveau d'automatisation du processus, conformément aux exigences des BPF.

La fréquence doit être définie en tenant compte des produits fabriqués sur le site, du niveau de criticité des équipements, de la stabilité des méthodes de nettoyage, des résultats des audits internes et externes, ainsi que des retours d'expérience. Elle est souvent réévaluée périodiquement pour s'assurer qu'elle reste pertinente et en accord avec les évolutions technologiques et les exigences réglementaires.

#### **III.4.6.4.3. Revalidation**

La revalidation est nécessaire uniquement si un changement majeur du système intervient. Les changements qui requièrent une évaluation et potentiellement une revalidation incluent notamment :

- Changements du procédé de nettoyage,
- Changements des sources de matières premières,
- Changements de la formulation et/ou du procédé des produits,
- Nouveaux produits,
- Changements de la formulation des détergents,
- Nouveaux détergents,
- Modifications d'équipement,
- Augmentation de la durée de la campagne de fabrication d'un produit.

### **III.5. La documentation des validations de nettoyage**

Le système documentaire relève de la responsabilité de l'Assurance Qualité et joue un rôle essentiel dans la traçabilité de toutes les actions entreprises lors des processus de validation. Il constitue un outil incontournable pour assurer la transparence des opérations, en particulier lors des inspections réalisées par les autorités réglementaires ou les audits de clients.

#### **III.5.1. Plan de validation**

Un plan maître de validation de nettoyage (PDV) doit être mise en place afin d'énoncer la politique générale de mise en œuvre des validations de nettoyage du site. Il doit être vérifié et

mis à jour régulièrement en fonction des résultats obtenus lors des runs de validation et des éventuelles modifications de process réalisées au cours du temps.

Le plan directeur de validation doit comporter les points suivants :

- Donner une définition et des objectifs,
- Définir un glossaire et des documents de référence,
- Définir les lignes monoproduits ou multiproduits,
- Préciser les procédés de nettoyage et le nombre de runs à mettre en place,
- Définir le planning prévisionnel de réalisation,
- Préciser l'organisation et les responsabilités de chacun des acteurs intervenant dans la validation de nettoyage,
- Définir la formation et qualification des préleveurs,
- Préciser le monitoring et le suivi des paramètres après validation,
- Préciser l'état validé des validations nettoyage (revue périodique et revalidation éventuelle).

### **III.5.2. Mode opératoire**

Les modes opératoires de nettoyage devront être rédigés, validés, disponibles et connus des opérateurs les mettant en œuvre. Ces modes opératoires devront inclure une description détaillée des différentes étapes de nettoyage via la méthode TACT.

La validation de nettoyage ne peut pas être réalisée sans mode opératoire de nettoyage approuvé.

### **III.5.3. Protocole de validation**

Pour chaque équipement dont le procédé de nettoyage doit être validé, un protocole est rédigé. Il décrit les conditions de mise en œuvre de la validation. Le protocole doit être rédigé et approuvé avant la mise en place des essais de validation.

Il doit :

- Définir les objectifs,
- Récapituler les prérequis en s'assurant que :
  - o Les équipements de contrôle sont qualifiés et les méthodes de recherche de traces validées,
  - o Le personnel responsable du nettoyage, des prélèvements et des analyses est autorisé et habilité,
  - o Les procédures de nettoyage de l'équipement concerné sont disponibles.

- Définir la stratégie de validation :
  - Préciser les équipements concernés par la validation de nettoyage : choix des pièces à valider, points précis à valider à l'aide de schémas ou photos, calcul de la surface totale de l'équipement(s) concerné(s) (surface utilisée pour les calculs de l'ARL),
  - Indiquer le procédé de nettoyage : référence des procédures de nettoyage, produit(s) de nettoyage utilisé(s) si applicable, taille de la campagne définie, si applicable,
  - Préciser le nombre de runs à effectuer,
  - Justifier le choix des contaminants à rechercher : contaminant chimique, contamination microbiologique, contamination par l'agent nettoyant si applicable,
  - Préciser le type de prélèvement, la méthode de prélèvement, le matériel utilisé et leur identification,
  - Indiquer les critères d'acceptation (chimique, microbiologique et résidu d'agent de nettoyage si applicable),
  - Préciser les méthodes de préparation et d'analyse des échantillons.
  - Fournir les documents d'enregistrement (fiches de prélèvement et de résultats).

### **III.5.4. Rapport de validation**

La validation du nettoyage se fait conformément au protocole correspondant après nettoyage des équipements.

Le rapport est rédigé et approuvé lorsque la validation a été réalisée c'est-à-dire lorsque le nombre de runs prévu a été effectué. Il permet soit de mettre sous statut validé la méthode de nettoyage des équipements en question, soit de proposer des actions d'amélioration du procédé de nettoyage, avec une revue du mode opératoire. Dans certains cas, un rapport intermédiaire peut être rédigé.

Le rapport doit comporter les éléments suivants :

- Objectifs du rapport,
- Principe de la validation, rappels du protocole de validation,
- Critères d'acceptation et résultats (fiches de résultats, données brutes, ...),
- Les modifications des conditions opératoires et les déviations par rapport au protocole s'il y a lieu,
- Conclusion sur la reproductibilité et l'efficacité des recettes de nettoyage.
- En cas de résultat non-conforme :

- La ou les pièces incriminées sont renettoyées et reprélevées, afin de s'assurer qu'elles soient propres avant réutilisation,
- La méthode de nettoyage doit être améliorée, le mode opératoire revu avec validation de la méthode de nettoyage

## IV. Cas pratique

---

### IV.1. Politique des validations de nettoyage et contexte

#### IV.1.1. Présentation de l'entreprise

Cette application a été réalisée dans le cadre d'un stage de fin d'études, sur un site de production de médicaments vétérinaires, humains, compléments alimentaires et aliments complémentaires. Cette usine, située en Auvergne à côté de Clermont-Ferrand, fabrique des produits pour leur compte et pour un grand nombre de sous-traitants.

#### IV.1.2. Politique des validations de nettoyage

L'entreprise se compose d'une cinquantaine d'équipement de production sur lesquels sont fabriqués et conditionnés plus d'une centaine de formules différentes.

Les équipements de production sont subdivisés en 3 grandes parties :

- Une zone de fabrication pour les formes sèches, constituée de différents box de pesée, mélange tamisage, granulation, séchage, broyage, calibrage, compression ou mise en gélules, pelliculage (enrobage et dragée)
- Une zone de conditionnement constituée de différentes lignes de conditionnement de blisters et pots
- Une zone de fabrication et conditionnement dédiée pour les produits liquides

Face à la grande diversité des équipements et des formulations, la politique de validation de nettoyage de l'entreprise est basée sur une approche de groupage afin de déterminer le/les équipement(s) / produit (s) « pire(s) des cas » et d'effectuer la validation de nettoyage sur le « pire des cas » afin de rationaliser l'effort de validation.

#### IV.1.3. Contexte

Les validations de nettoyage avaient été mises en standby pendant une certaine période en raison de l'absence d'un chargé dédié à cette activité. Durant cette période, l'entreprise avait sollicité une société de consulting, spécialisée dans la gestion du risque de contamination croisée, afin de bénéficier de recommandations et d'une expertise sur ce sujet.

L'objectif de ce stage était d'apporter des améliorations à la stratégie de validation de nettoyage, en intégrant les recommandations de la société de consulting, tout en assurant la conformité aux exigences des BPF. La présente thèse illustrera les améliorations concrètes que j'ai pu mettre en place pour optimiser cette stratégie et garantir son alignement avec les exigences réglementaires.

## IV.2. Détermination des produits « worst-case »

### IV.2.1. Choix du traceur

Pour chaque médicament humain et animal, le traceur retenu est le principe actif du produit. Pour les compléments alimentaires et aliments complémentaires, toutes les matières sont prises en compte.

### IV.2.2. Critères pour l'analyse de risque worst-case produit

#### IV.2.2.1. Ancienne approche

Pour déterminer le produit « worst-case », l'entreprise avait sélectionnée les critères suivants : la solubilité dans l'eau, la toxicité (PDE ou DL50), la nettoyabilité, le pourcentage de principe actif dans un lot (% PA), si le produit est un CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique) et la forme galénique/ étapes.

Ainsi l'analyse de risque a été construite de la manière suivante :

- Chaque produit était évalué selon les critères mentionnés ci-dessus. Chaque critère recevait une note.
- Les scores des différents critères étaient multipliés pour obtenir un score global.
- Le produit avec le score le plus élevé était considéré comme le pire cas pour la validation du nettoyage comme le montre la figure ci-dessous :

Principes actifs	Nettoyabilité	CMR	Indice	PDE (mg/jour)	Indice	Solubilité eau	Indice	% PA/lot	Indice	Etape	Indice	Notation	Noms produits
PA 1	2	H360	2	0,002	5	Insoluble	7	56	4	fab	3	411600	X
PA 2	1	Non	1	NT	1	Très soluble	1	1	1	cp	1	1	Y

Figure 17 : Exemple de l'ancienne l'analyse de risque « worst-case » produit

Lors de l'inspection de l'ANSM en 2021, il a été noté que le critère de toxicité était sous-estimé, ce qui entraînait des compléments alimentaires à obtenir des scores plus élevés que des médicaments, minimisant ainsi le risque de toxicité pour les patients. Par ailleurs l'activité thérapeutique n'était pas prise en compte comme les BPF l'exigent.

Aussi, une autre stratégie avait été suggéré en étant axée principalement sur la nettoyabilité et la solubilité. L'activité thérapeutique n'était pas inclut comme critère et seulement la toxicité

était utilisé pour uniquement discriminer les produits en cas d'égalité des scores de nettoyage. Les étapes étaient les suivantes :

- Évaluation de la Nettoyabilité et Solubilité : Définir le produit pire cas en évaluant les paramètres liés à la difficulté de nettoyage : solubilité, nettoyabilité et le pourcentage principe actif dans un lot.
- Les scores des différents critères sont multipliés pour obtenir un score global.
- Le produit avec le score le plus élevé est considéré comme le pire cas pour la validation du nettoyage.
- En cas d'égalité des scores, utilisation du critère de toxicité (PDE ou DL50) pour discriminer les produits
- Pour des spécialités ayant plusieurs principes actifs, il a été proposé de faire la somme des pourcentages de chaque principe actif et de sélectionner la pire PDE

Cette approche vise à déterminer le produit le plus difficile à nettoyer comme pire cas et minimise toujours la toxicité, même si un produit est facile à nettoyer mais toxique.

#### **IV.2.2.2. Nouvelle approche**

Finalement il a été décidé d'établir une analyse de risque incluant un score de « nettoyage » et de « toxicité » avec une pondération sur les critères de « nettoyage » pour déterminer le produit le plus difficile à nettoyer tout en prenant en compte les produits très toxiques ou très actifs, indépendamment de l'égalité ou non des scores de nettoyage.

Ainsi l'analyse de risque est construite de la manière suivante pour les formes liquides et sèches :

- Établissement d'un score de nettoyage et d'un score de toxicité : le score de nettoyage prend en compte le critère de nettoyabilité, solubilité et le pourcentage principe actif dans un lot. Par la suite, multiplication des scores de ces critères pour obtenir un score de « nettoyage ».
- Pour le score de « toxicité », celui-ci prend en compte le critère toxicité (PDE ou DL50) et l'activité thérapeutique. Par la suite, multiplication des scores de ces critères pour obtenir un score de toxicité.
- Les scores de nettoyage et de toxicité sont combinés pour obtenir un score final.
- Le produit avec le score final le plus élevé est sélectionné comme le pire cas.

### **IV.2.2.3. Résultats de la nouvelle analyse de risque**

La nouvelle analyse de risque est présentée en Annexe 1. Le produit 1995 ayant le score « worst-case » le plus élevé est déterminé comme le produit « pire cas » de nettoyage sur tout le site.

Remarque : Il est important de garder un œil critique sur le résultat. En effet, un produit peut avoir le score le plus élevé en raison de sa toxicité la plus importante mais ne sera pas forcément le produit le plus difficile à nettoyer de l'équipement malgré l'ajout des pondérations. Pour pallier cet inconvénient, on peut alors envisager 2 produits pour un équipement : un pire-cas nettoyage et un pire-cas toxicité. Cela rend cependant l'effort de validation allongé.

### **IV.3. Approche matrice/équipement**

Après avoir attribué une note pour chaque produit, une matrice de groupage produits/équipements est réalisée. Dans cette matrice, les équipements sont répertoriés par ordre chronologique d'apparition dans le procédé de fabrication et classés par famille. Les produits sont eux listés en ligne dans le tableau du pire cas ou moins pire, suite à leurs notes obtenues pour déterminer le produit « worst-Case ».

Cette matrice permet ainsi de voir quel traceur il faudra rechercher après le nettoyage de chaque équipement conformément à l'analyse de risques « worst-case » produit précédemment établie. La matrice est présentée en Annexe 2.

À partir de la matrice, 33 familles d'équipements ont été définies. Parmi celles-ci, le produit 1995, et en particulier le traceur a, qui a obtenu le score le plus élevé, est impliqué dans 12 familles d'équipements distinctes au cours de son process de fabrication.

Afin de garantir que toutes les familles d'équipements soient représentées dans l'analyse, il est nécessaire de déterminer les autres produits « worst-case » pour chaque famille d'équipements.

Ainsi :

Tableau 13 : Liste des traceurs à rechercher par famille d'équipement

Produits	Traceur à rechercher	Nombre de Famille couvertes par le traceur	Produits	Traceur à rechercher	Nombre de Famille couvertes par le traceur
Produit 1995	Traceur a	12 familles	Produit 1945	Traceur g	1 famille
Produit 1992	Traceur b	4 familles	Produit 2002	Traceur m	2 familles
Produit 1997	Traceur c	2 familles	Produit 2009	Traceur k	1 famille
Produit 1978	Traceur d	1 famille	Produit 1952	Traceur p	2 familles
Produit 1996	Traceur e	1 famille	Produit 2020	Traceur t	2 familles
Produit 1966	Traceur w	3 familles			

Pour la suite de cette étude, nous nous focaliserons sur un équipement, en l'occurrence le détecteur de métaux CEIA qui représente la famille des « Détecteurs de métaux ». Cet exemple a été choisi pour illustrer la méthode des validations de nettoyage, qui sera également appliquée de manière identique à tous les autres équipements à valider sur le site.

Le produit 1995 ayant le score « worst-case » le plus élevé est déterminé comme le produit « pire cas » de nettoyage sur cet équipement. Le traceur recherché lors de l'étude de validation de nettoyage sera le principe actif du produit 1995 à savoir, le traceur a.

#### IV.4. Détermination des critères d'acceptation

##### IV.4.1. Les contaminants à rechercher

Les contaminants à rechercher lors de l'étude de validation de nettoyage du détecteur de métaux CEIA sont les suivants :

- Les contaminants particuliers et chimiques :
  - o Le traceur a,
  - o Autres résidus chimiques comme le détergent utilisé pour le nettoyage de l'équipement
- Les contaminants microbiologiques :
  - o Les bactéries,
  - o Les levures et moisissures

#### **IV.4.2. Le critère d'acceptation des particules**

Il correspond au critère de propreté visuelle à savoir aucune trace visible de résidus collés ou séchés ne doit être présente. L'équipement doit être sec.

#### **IV.4.3. Le critère d'acceptation des résidus chimiques**

##### **IV.4.3.1. Détermination du critère d'acceptation chimique du traceur a**

Le critère d'acceptation est déterminé selon une approche identifiant la combinaison « worst-case » pour le patient : on détermine la combinaison pire contaminant A et le pire contaminé B pour un équipement donné. Le critère d'acceptation pour chaque combinaison est alors calculé et appliqué à l'ensemble du périmètre produit de l'équipement concerné.

A ce titre, les « worst-case » produits identifiés par le scoring dans l'analyse de risque (voir Annexe 1) ne sont pas forcément les « worst-case » pour le patient. De ce fait, pour consolider l'approche matricielle, on applique le critère d'acceptation le plus restrictif, calculé sur la base de la situation « worst-case » pour le patient.

En conséquent, les calculs de MACO présentées (voir Annexe 3) sont déterminés puis, l'ARL est calculée en prenant en compte la surface du train d'équipement maximale commune entre le produit A et le produit B (incluant la surface de l'équipement à valider).

Tous les enchainements possibles avec les autres produits sont étudiés et la ARL la plus restrictive est retenue. Les résultats des calculs sont présentés en Annexe 4.

Ainsi, l'ARL retenue pour l'équipement avec la recherche du traceur a est de  $0,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

En cas de pièce dédiée au Produit 1995, il ne sera pas nécessaire de se fixer comme spécification  $0,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  étant donné que l'enchainement sera toujours le même produit pour ces pièces. Ainsi, ces pièces auront la spécification de l'enchainement spécifique traceur a dans traceur a. Si l'ARL calculée est supérieure à la limite du visuellement propre, ( $4,000 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), le critère d'acceptation retenue pour les pièces dédiées sera donc celle de la limite du visuellement propre. Dans notre cas, l'équipement ne possède pas de pièce dédiée.

#### **IV.4.3.2. Détermination du critère d'acceptation chimique du détergent et autres résidus chimiques**

En l'absence de méthode spécifique pour la recherche de traces de détergent, des méthodes non spécifiques seront employées. Étant donné que ces méthodes sont non spécifiques, elles permettront de détecter non seulement des traces de détergents, mais également d'autres composés chimiques, tels que des excipients. Ces méthodes incluent l'utilisation d'un COT-mètre (Carbone Organique Total) et/ou d'un conductimètre.

Les spécifications appliquées seront celles de l'eau purifiée selon la Pharmacopée Européenne en vigueur :

- Carbone Organique Total (COT) :  $\leq 500$  ppb
- Conductivité :  $\leq 4,3$   $\mu\text{S}/\text{cm}$  à  $20^\circ\text{C}$

#### **IV.4.4. Le critère d'acceptation microbiologique**

Le local de l'équipement étant une zone non classée et les produits finis non stériles, les critères d'acceptation retenus pour la recherche de contaminants microbiologiques sont les suivants :

- Écouillons sur les pièces d'équipement :  $\leq 50$  UFC/  $25\text{ cm}^2$
- Boîtes « count-act » pour le local :  $\leq 50$  UFC/  $25\text{ cm}^2$

### **IV.5. Les méthodes de prélèvements et d'analyses**

#### **IV.5.1. Choix des méthodes de prélèvements**

Dans le but de détecter les résidus chimiques ainsi que les résidus microbiologiques potentiels après le processus de nettoyage, des méthodes de prélèvement directes et indirectes seront mises en œuvre :

- Pour le traceur a :
  - o Prélèvements directs de la surface par écouvillonnage de surface de  $25\text{ cm}^2$
- Pour le détergent et autres résidus chimiques :
  - o Prélèvement indirect de la surface par la dernière eau de rinçage
- Pour les résidus microbiologiques :
  - o Prélèvements directs de la surface par écouvillonnage et boîtes « count-tact »

#### **IV.5.2. Choix des méthodes d'analyses**

Dans le but de quantifier les résidus chimiques ainsi que les résidus microbiologiques potentiels après le processus de nettoyage, les méthodes analytiques choisies sont :

- Pour le traceur a :
  - o Méthode HPLC
- Pour le détergent et autres résidus chimiques :
  - o Méthode COT-mètre
  - o Méthode par conductivité
- Pour les résidus microbiologiques :
  - o Incubation sur gélose pour les écouvillons et boîtes « count-tact »

#### **IV.5.3. Validation de la méthode de prélèvement et d'analyse**

##### **IV.5.3.1. Validation de la méthode de prélèvement de résidus du traceur a**

La méthode de prélèvement direct de la surface par écouvillonnage pour recherche de résidus du traceur a est la suivante :

- Récupérer le résidu en quadrillant horizontalement avec une face de l'écouvillon, verticalement avec l'autre face
- Terminer avec le dessous de l'écouvillon en essuyant en spirale de l'extérieur vers le centre de la surface à inspecter délimitée par un gabarit de 25 cm<sup>2</sup>
- Conserver cet écouvillon dans un tube identifié contenant environ 3 mL de diluant, si le bout de l'écouvillon ne trempe pas, ajouter du diluant.
- Passer à l'ultrason 10 min. Rincer l'écouvillon avec le diluant, et le presser contre la paroi du tube à plusieurs reprises.
- Introduire le contenu du tube dans une fiole jaugée de 10,0 mL.
- Rincer le tube avec le diluant et verser le contenu dans la fiole jaugée.
- Compléter à 10,0 mL avec le diluant, homogénéiser par retournement. Filtration sur filtre Nylon 0,45 µm.

Les rendements de récupération et facteurs correctifs validés pour chaque matériau sont les suivants :

- Inox 316L : CV = 9,5%, rendement de récupération = 75%, facteur de correction de 1,3
- PTFE : CV = 3,5 %, rendement de récupération = 90%, facteur de correction de 1,1

#### IV.5.3.1.1. Validation de la méthode d'analyse de résidus du traceur a

Le récapitulatif des résultats de validation sont présentés ci-dessous :

Tableau 14 : Résumé de la validation de la méthode analytique du dosage du traceur a dans les prélèvements de surface

<i>Résumé de la validation de la méthode analytique du dosage du traceur a dans les prélèvements de surface</i>		
<b>Principe actif</b>	Traceur a	
<b>Diluant</b>	Méthanol	
<b>Méthode de détection</b>	Détecteur DAD ou UV à 254 nm	
<b>Concentration du PA à la spécification</b>	2,000 µg/mL soit 0,800 µg/cm <sup>2</sup>	
<b>Quantification</b>	1 standard injecté 6 fois	
<i>CRITÈRES DE VALIDATION</i>	<i>CRITÈRES D'ACCEPTATION</i>	<i>RÉSULTATS</i>
<b>SPECIFICITE</b>	Séparation correcte de chaque constituant de la formule pharmaceutique Absence d'interférences avec les autres constituants de la formule pharmaceutique, le solvant et l'écouvillon	Absence d'interférence
<b>LIMITE DE DETECTION</b>	S/N > 3	LOD = 0,0704 µg/ml Moyenne S/N = 12
<b>LIMITE DE QUANTIFICATION</b>	S/N > 10 CV 3 LOQ ≤ 10,0 %	LOQ = 0,220 µg/ml Moyenne S/N = 36 CV = 5,4 %
<b>LINÉARITÉ</b>  Linéarité de réponses (surfaces) Coefficient de corrélation	  R <sup>2</sup> ≥ 0,95	<i>Formule pharmaceutique reconstituée</i>  y = 16853,3x + 26,873 R <sup>2</sup> = 1,00
Linéarité de résultats Coefficient de corrélation	R <sup>2</sup> ≥ 0,95	y = 1,000x R <sup>2</sup> = 1,00

<i>CRITÈRES DE VALIDATION</i>	<i>CRITÈRES D'ACCEPTATION</i>	<i>RÉSULTATS</i>	
<b>EXACTITUDE</b> Moyenne CV sur l'ensemble des niveaux	80 à 120 % Pour information	98 % 2,7 %	
Biais par niveau	≤ 5,0 %	LOQ : -1,5 % 50% : -3,0 % 100% : -0,1 %	
CV par niveau	Pour information	LOQ	CV <sub>Rép</sub> = 2,2% CV <sub>Pré.Int</sub> = 3,3%
	Pour information	50%	CV <sub>Rép</sub> = 2,3% CV <sub>Pré.Int</sub> = 2,7%
	Pour information	100%	CV <sub>Rép</sub> = 2,4% CV <sub>Pré.Int</sub> = 2,4%
<b>FIDELITE</b> Répétabilité Précision intermédiaire	CV ≤ 10 % CV ≤ 10 %	0,9 % 0,9 %	
<b>STABILITE</b>  Recouvrement entre la moyenne des surfaces pour chaque temps d'attente et la moyenne des surfaces à T <sub>0</sub> de la solution témoin  Recouvrement entre la moyenne des surfaces pour chaque temps d'attente et la moyenne des surfaces à T <sub>0</sub> de la formule pharmaceutique reconstituée à 100 %	80 à 120 %  80 à 120 %	Condition 1 : après 7 jours : 100 % Condition 2 : après 10 jours : 101 %  Condition 1 : après 7 jours : 103 % Condition 2 : après 10 jours : 104 %	

## IV.6. Les conditions de mise en œuvre

### IV.6.1. Recette de nettoyage du détecteur de métaux

La recette de nettoyage est définie selon la méthode TACT :

Tableau 15 : Recette de nettoyage du détecteur de métaux CEIA selon la méthode TACT

Dépoussiérage	Prélavage	Lavage	Rinçage	Rinçage final
<b>Aspirateur</b>	<b>Douchette</b>	<b>Lavette- Station détergent CIP92</b>	<b>Douchette- Lavette</b>	<b>Station Eau purifiée</b>
<b><u>PIECES</u></b> -Aspirer le produit présent dans : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le bec</li> <li>- Le registre</li> <li>- Le bac de rejet</li> <li>- Les pastilles</li> <li>- La fente de détection</li> <li>- La tête d'éjection</li> </ul>	<b>Eau de ville</b>	<b>CIP 92 à 2%</b>	<b>Eau de ville</b>	<b>Eau purifiée</b>
	<b>40 à 55°C</b>	<b>40 à 55°C</b>	<b>40 à 55°C</b>	<b>20 à 25°C</b>
	<b>3 minutes</b>	<b>10 minutes</b>	<b>3 minutes</b>	<b>1 minutes</b>
	- Rincer les pièces	- Tremper dans du CIP 92% (10 minutes) - Frotter avec la lavette (2minutes)	- Rincer les pièces	- Rincer les pièces
<b>Aspirateur</b>	<b>Soufflette</b>	<b>Lavette- Station détergent CIP92</b>	<b>Douchette- Lavette</b>	<b>Station Eau purifiée</b>
<b><u>BATI</u></b>  - Dépoussiérer et aspirer le produit sur bâti machine	<b>/</b>	<b>35 à 45°C</b>	<b>45 à 55°C</b>	<b>20 à 25°C</b>
	<b>1 minute</b>	<b>3 minutes</b>	<b>3 minutes</b>	<b>1 minutes</b>
	- Souffler le bâti machine avec l'air comprimé	- Frotter le bâti machine avec une lavette imbibée de CIP 92 (Penser à laver les câbles)	- Rincer le bâti machine avec une lavette imbibée d'eau de ville	- Rincer le bâti machine avec une lavette imbibée d'eau purifiée
S'assurer que les équipements soient propres et secs avant stockage				

#### **IV.6.2. Les points de prélèvements**

Les BPF exigent que les points de prélèvement soient identifiés et justifiés. Cette justification doit reposer sur une base scientifique solide : les échantillons doivent être prélevés sur les surfaces les plus critiques, c'est-à-dire qui présentent un risque de contamination croisée ou un risque pour l'opérateur.

À ce jour, l'entreprise ne disposait d'aucune justification scientifique dans le choix des points de prélèvements. Seul le retour d'expérience des opérateurs permettait, plus ou moins, de définir les points critiques sur un équipement.

Pour répondre aux exigences des BPF, une analyse de risque par équipement en vue de déterminer les points les plus critiques et de justifier les points à prélever a été réalisé.

Le produit de chaque critère déterminer un score, au-delà de 96 (score moyen de tous les critères) les points sont considérés comme critique et donc à prélever. Voir en annexe un exemple.

Pour le détecteur de métaux CEIA les points de prélèvements sont présentés en Annexe 5.

#### **IV.6.3. La durée de validité**

- La durée de validité sans avoir à nettoyer (campagne de lot) est fixé à 4 lots.
- Le CHT lui est fixé à 1 mois : Le choix des équipements soumis à cette vérification repose sur les différents processus de nettoyage employés dans l'entreprise. Il s'agit notamment du nettoyage manuel à l'évier, utilisé pour des outils tels que la pelle, du nettoyage au karcher pour des pièces d'équipement comme la grille, et enfin du nettoyage par buse rotative semi-automatique pour les équipements volumineux tels que la cuve CMA. Ces différents procédés ont été sélectionnés pour représenter un éventail large des méthodes de nettoyage employées et, ainsi, couvrir les diverses conditions d'utilisation des équipements. Pour le détecteur CEIA, il est représenté par la pelle qui représente le nettoyage manuel à l'évier.
- Le DHT fixé est de 15 jours.

#### **IV.6.4. Le nombre de run**

Pour garantir la robustesse de la recette de nettoyage, c'est-à-dire assurer que son efficacité est reproductible et pérenne, il est nécessaire de définir un nombre de run de validation à effectuer. Jusqu'en décembre 2015, les BPF stipulaient généralement que l'exécution de 3 runs à la suite avec des résultats favorables était suffisante pour prouver la validité de la méthode. Cependant, depuis la mise à jour de l'Annexe 15 en décembre 2015, les exigences des BPF concernant le nombre de run ont été modifiées.

Désormais, la recette de nettoyage doit être réalisée un nombre suffisant de fois en fonction d'une évaluation des risques, et doit répondre aux critères d'acceptation afin de prouver que la méthode de nettoyage est validée. Ainsi, le nombre systématique de 3 runs sans justification n'est plus acceptable.

Une analyse de risque pour justifier le nombre de runs a été réalisée pour chaque équipement ainsi que la fréquence des vérifications annuelles après la validation du processus de nettoyage lors des runs.

Ainsi pour le détecteur de métaux CEIA, 4 runs sont nécessaires et une vérification périodique est prévue tous les 6 mois. Voir en Annexe 6.

Maintenant que les conditions de mise en œuvre ont été définies ainsi que les critères d'acceptation, nous pouvons passer à la validation de l'équipement.

## IV.7. Résultats de la validation de nettoyage du détecteur de métaux pour une campagne de 4 lots

### IV.7.1. Résultats bruts

Les résultats sont présentés ci-dessous :

Tableau 16 : Résultats du run 1

Campagne de lot : 4 lots						
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface		Type de prélèvement	Résultat (µg/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (µg/cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Principe Actif	Paroi tête	Écouvillon	Non détecté	≤ 0,8 µg/cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
	Registre d'éjection	Écouvillon	Non détecté		Conforme	Conforme
	Pastille	Écouvillon	Non détecté		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface		Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	Paroi tête	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
	Registre d'éjection	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
	Pastille	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur toutes pièces		Type de prélèvement	Résultat (µS/cm)	Critère acceptation (µS/cm)	Conformité	Contrôle visuel
Autres contaminants chimiques (ex : Détergent)		Eau de rinçage	0,6	≤ 4,3 µS/cm	Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur toutes pièces		Type de prélèvement	Résultat (ppb)	Critère acceptation (ppb)	Conformité	Contrôle visuel
Autres contaminants chimiques (ex : Détergent)		Eau de rinçage	103	≤ 500 ppb	Conforme	Conforme

Les résultats sont conformes d'un point de vue chimique et microbiologique pour une campagne de 4 lots.

Tableau 17 : Résultats du run 2

Campagne de lot : 4 lots						
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface		Type de prélèvement	Résultat (µg/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (µg/cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Principe Actif	Paroi tête	Écouvillon	Non détecté	≤ 0,8 µg/cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
	Registre d'éjection	Écouvillon	Non détecté		Conforme	Conforme
	Pastille	Écouvillon	0,251		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface		Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	Paroi tête	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
	Registre d'éjection	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
	Pastille	Écouvillon	1		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur toutes pièces		Type de prélèvement	Résultat (µS/cm)	Critère acceptation (µS/cm)	Conformité	Contrôle visuel
Autres contaminants chimiques (ex : Détergent)		Eau de rinçage	0,7	≤ 4,3 µS/cm	Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur toutes pièces		Type de prélèvement	Résultat (ppb)	Critère acceptation (ppb)	Conformité	Contrôle visuel
Autres contaminants chimiques (ex : Détergent)		Eau de rinçage	105	≤ 500 ppb	Conforme	Conforme

Les résultats sont conformes d'un point de vue chimique et microbiologique pour une campagne de 4 lots.

Tableau 18 : Résultats du run 3

Campagne de lot : 4 lots						
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface		Type de prélèvement	Résultat (µg/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (µg/cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Principe Actif	Paroi tête	Écouvillon	Non détecté	≤ 0,8 µg/cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
	Registre d'éjection	Écouvillon	Non détecté		Conforme	Conforme
	Pastille	Écouvillon	0,241		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface		Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	Paroi tête	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
	Registre d'éjection	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
	Pastille	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur toutes pièces		Type de prélèvement	Résultat (µS/cm)	Critère acceptation (µS/cm)	Conformité	Contrôle visuel
Autres contaminants chimiques (ex : Détergent)		Eau de rinçage	0,9	≤ 4,3 µS/cm	Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur toutes pièces		Type de prélèvement	Résultat (ppb)	Critère acceptation (ppb)	Conformité	Contrôle visuel
Autres contaminants chimiques (ex : Détergent)		Eau de rinçage	100	≤ 500 ppb	Conforme	Conforme

Les résultats sont conformes d'un point de vue chimique et microbiologique pour une campagne de 4 lots.

Tableau 19 : Résultats du run 4

Campagne de lot : 4 lots							
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface		Type de prélèvement	Résultat (µg/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (µg/cm <sup>2</sup> )	Conformité	Conformité	Contrôle visuel
Principe Actif	Paroi tête	Écouvillon	Non détecté	≤ 0,8 µg/cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme	Conforme
	Registre d'éjection	Écouvillon	Non détecté		Conforme	Conforme	Conforme
	Pastille	Écouvillon	0,201		Conforme	Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface		Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	Paroi tête	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme	Conforme
	Registre d'éjection	Écouvillon	0		Conforme	Conforme	Conforme
	Pastille	Écouvillon	1		Conforme	Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur toutes pièces		Type de prélèvement	Résultat (µS/cm)	Critère acceptation (µS/cm)	Conformité	Conformité	Contrôle visuel
Autres contaminants chimiques (ex : Détergent)		Eau de rinçage	0,9	≤ 4,3 µS/cm	Conforme	Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur toutes pièces		Type de prélèvement	Résultat (ppb)	Critère acceptation (ppb)	Conformité	Contrôle visuel	Contrôle visuel
Autres contaminants chimiques (ex : Détergent)		Eau de rinçage	93	≤ 500 ppb	Conforme	Conforme	Conforme

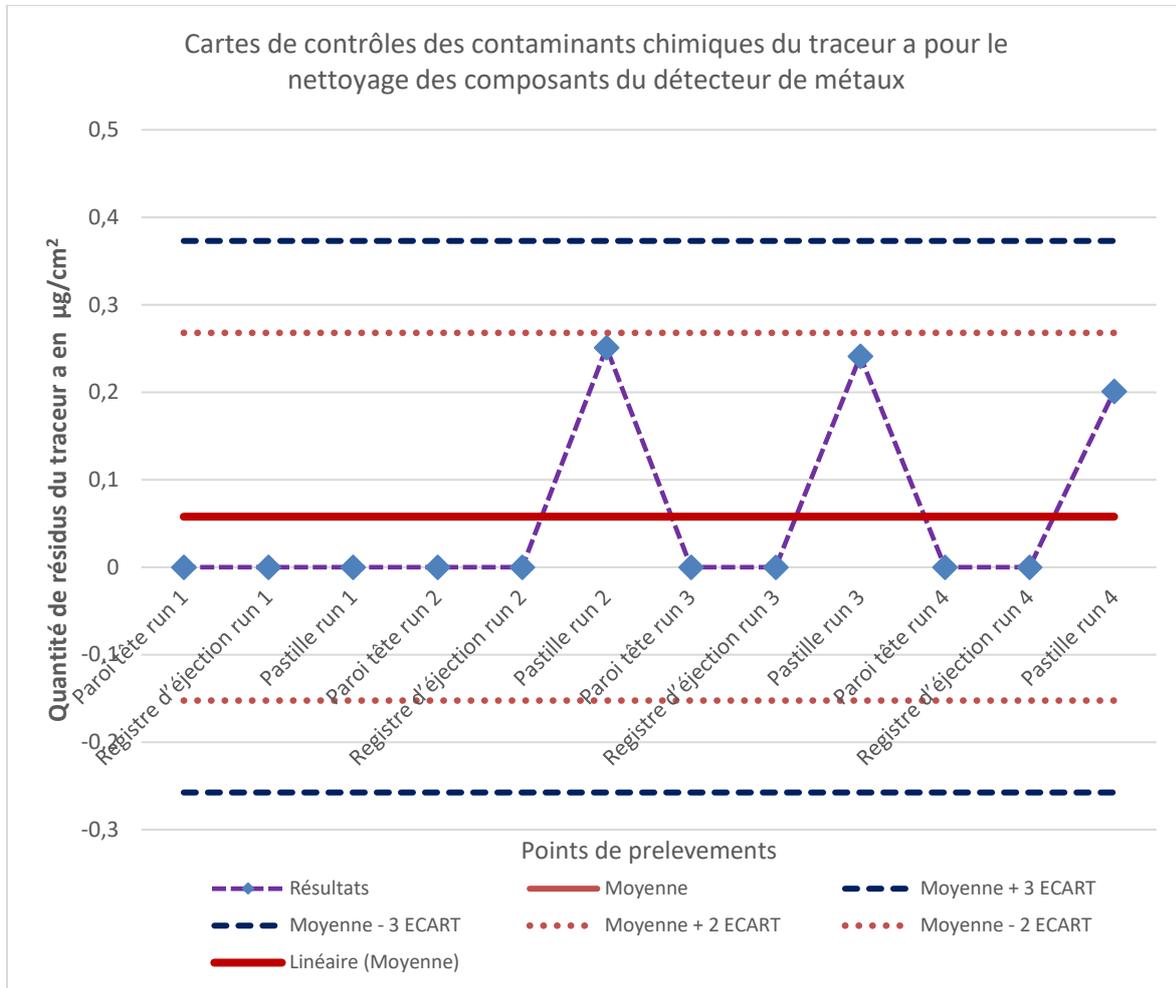
Les résultats sont conformes d'un point de vue chimique et microbiologique pour une campagne de 4 lots.

## IV.7.2. Interprétation des résultats à travers les cartes de contrôle

Les résultats pour chaque contaminant sont présentés sous forme d'une carte de contrôle.

### IV.7.2.1. Traceur a

Les résultats du traceur a sont présentés ci-dessous :



Graphique 2 : Carte de contrôle du traceur a - Détecteur de métaux

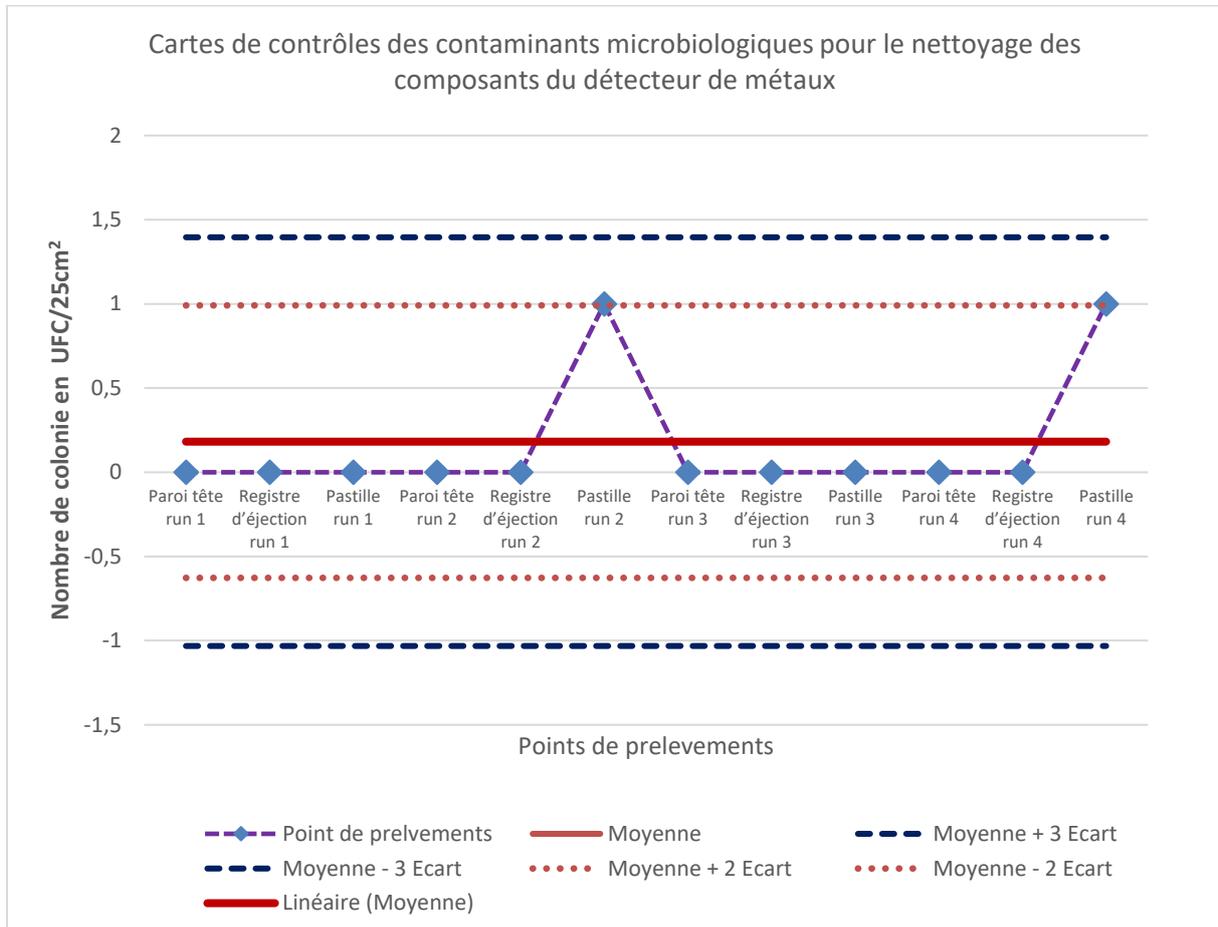
La majorité des mesures sont proches de la moyenne, mais des pics plus élevés apparaissent correspondant aux prélèvements de la pastille du run 2,3 et 4, qui restent cependant dans les limites de contrôle (aucune mesure ne dépasse la ligne de +3 écarts-types).

Ces fluctuations peuvent indiquer des variations dans les niveaux de contaminants chimiques, notamment du traceur a mais elles restent contrôlées puisqu'aucun dépassement des seuils critiques n'a été observé.

Cela indique que le processus de nettoyage semble généralement efficace, bien que des pics nécessitent peut-être une surveillance accrue ou des ajustements dans le mode opératoire.

### IV.7.2.2. Microbiologiques

Les résultats des contaminants microbiologiques sont présentés ci-dessous :



Graphique 3 : Carte de contrôle contaminants microbiologiques- Détecteur de métaux

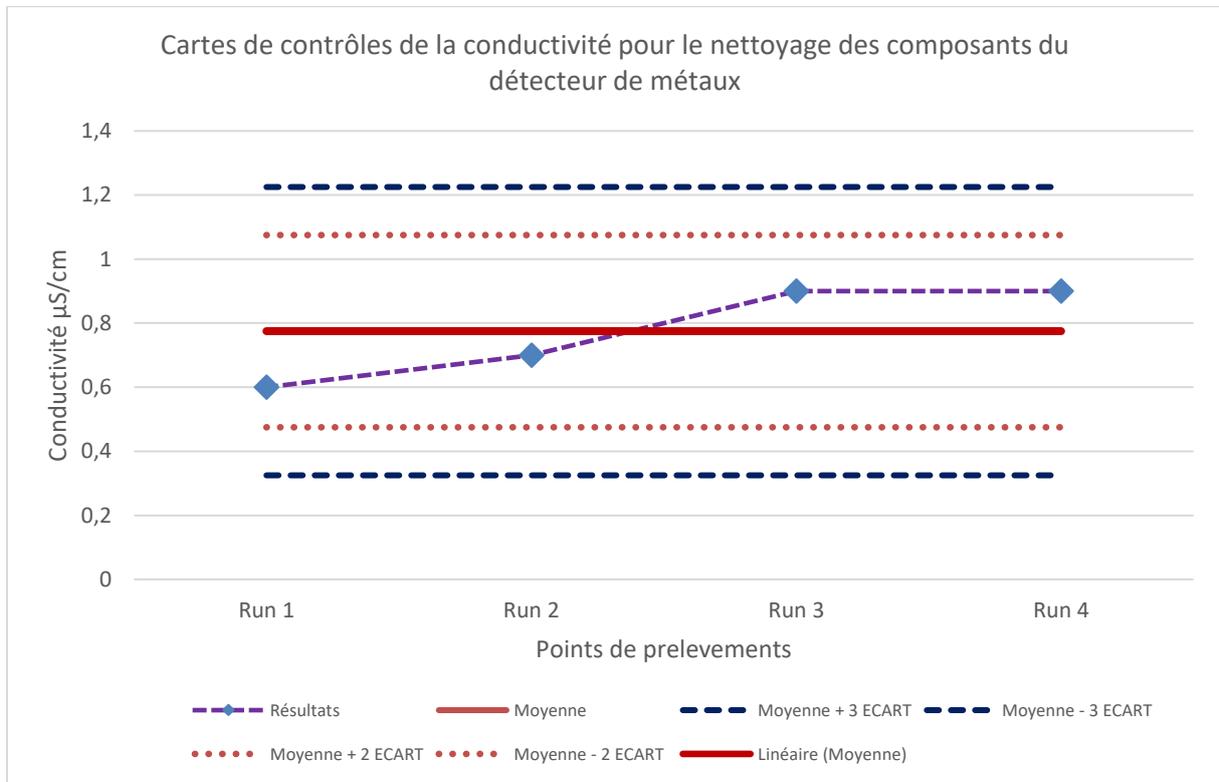
La plupart des points de prélèvement montrent des résultats très proches de 0 UFC/25 cm<sup>2</sup>, ce qui est un bon signe en termes de propreté microbiologique.

Deux points (pastille du run 2 et run 4) montrent un pic plus élevé, atteignant 1 UFC/25 cm<sup>2</sup>. Cependant, ce pic reste bien en deçà du seuil de contrôle (Moyenne + 3 écarts-types) et est à peine dans la zone d'alerte (Moyenne + 2 écarts-types).

Globalement, il n'y a pas de problèmes majeurs de contamination microbiologique après le nettoyage, bien que des contrôles supplémentaires sur certains points puissent être envisagés pour prévenir toute hausse future, notamment sur la pastille.

### IV.7.2.3. Autres contaminants chimiques

Les résultats des autres contaminants chimiques potentiels sont présentés ci-dessous :



Graphique 4 : Carte de contrôle de la conductivité - Détecteur de métaux

Les valeurs sur la conductivité augmentent légèrement, mais elles restent dans une plage relativement faible et proche les unes des autres. Il n'y a pas de variations extrêmes ou de pics soudains, ce qui indique que le nettoyage reste assez homogène, mais avec une légère accumulation de résidus ioniques à certains moments.

### IV.7.3. Conclusion intermédiaire

Les résultats des cartes de contrôle sur les contaminants chimiques et microbiologiques montrent que le processus de nettoyage des composants du détecteur de métaux est globalement efficace :

- Les concentrations du traceur a sont faibles et proches de la moyenne, avec quelques fluctuations, mais celles-ci restent dans les seuils de contrôle, sans dépasser les limites critiques et sont bien en dessous du critère d'acceptation.
- De même, les contaminants microbiologiques sont presque inexistantes, la plupart des points affichant un nombre de colonie très faibles, proches de zéro, indiquant une propreté satisfaisante.
- En ce qui concerne la conductivité, une légère hausse a été constatée vers la fin des prélèvements, atteignant 0,9  $\mu\text{S}/\text{cm}$ , ce qui pourrait indiquer une accumulation mineure de résidus ioniques et donc de contaminants chimiques. Cependant, ces valeurs restent faibles et ne représentent pas de risque immédiat.
- Pour le COT, les résultats sont relativement stables.

### IV.8. Résultats du CHT

#### IV.8.1. Résultats bruts CHT

Tableau 20 : Résultats CHT Run 1

Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T0 Semaine	Intérieur pelle	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Extérieur pelle	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T4 Semaine	Intérieur pelle	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Extérieur pelle	Écouvillon	0		Conforme	Conforme

Les résultats sont conformes d'un point de vue microbiologique.

Tableau 21 : Résultats CHT Run 2

Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T0 Semaine	Intérieur pelle	Écouvillon	2	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Extérieur pelle	Écouvillon	1		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T4 Semaine	Intérieur pelle	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Extérieur pelle	Écouvillon	0		Conforme	Conforme

Les résultats sont conformes d'un point de vue microbiologique.

Tableau 22 : Résultats CHT Run 3

Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T0 Semaine	Intérieur pelle	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Extérieur pelle	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T4 Semaine	Intérieur pelle	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Extérieur pelle	Écouvillon	0		Conforme	Conforme

Les résultats sont conformes d'un point de vue microbiologique.

Tableau 23 : Résultats CHT Run 4

Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T0 Semaine	Intérieur pelle	Écouvillon	5	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Extérieur pelle	Écouvillon	4		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T4 Semaine	Intérieur pelle	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Extérieur pelle	Écouvillon	0		Conforme	Conforme

Les résultats sont conformes d'un point de vue microbiologique.

### IV.8.2. Interprétation des résultats CHT

Les résultats des prélèvements microbiologiques sur les pelles, effectués le premier jour de stockage (T0) et après 4 semaines de stockage (T4), montrent une conformité pour l'ensemble des prélèvements par rapport aux critères d'acceptation fixés à  $\leq 50$  UFC/25 cm<sup>2</sup>.

Pour la majorité des prélèvements à T0, les résultats sont faibles ou nuls (0, 1, 2 UFC/cm<sup>2</sup>) sur les pelles, ce qui montre une absence ou une faible présence de contamination microbienne. Dans un seul cas (CHT Run 4), une légère contamination a été observée sur l'intérieur (5 UFC/cm<sup>2</sup>) et l'extérieur (4 UFC/cm<sup>2</sup>) de la pelle à T0. Ces résultats sont toutefois bien en dessous de la limite d'acceptation ( $\leq 50$  UFC/25 cm<sup>2</sup>), ce qui confirme que le niveau de contamination reste acceptable.

Pour les prélèvements effectués après 4 semaines de stockage, ces derniers montrent tous des résultats à 0 UFC/cm<sup>2</sup>, indiquant une absence totale de levures, moisissures et bactéries après cette période.

### IV.8.3. Conclusion intermédiaire

En conclusion, la durée de validité du stockage à 1 mois est validée pour les équipements nettoyés manuellement à l'évier. Cependant, à terme, il faudra valider le CHT directement sur le détecteur de métaux CEIA afin d'assurer une évaluation plus précise et représentative. En effet, une validation basée uniquement sur le type de nettoyage s'avère insuffisante pour garantir un contrôle rigoureux des équipements. Cette approche permettra de mieux maîtriser les risques de contamination et d'optimiser les procédures de nettoyage et de désinfection.

## IV.9. Résultats du DHT

### IV.9.1. Résultats bruts DHT

Tableau 24 : Résultats DHT Run 1

Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T0 Jour (fin de fabrication)	Paroi tête	Écouvillon	0	$\leq 50$ UFC/25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Registre d'éjection	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
		Pastille	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T15 jours (avant nettoyage)	Paroi tête	Écouvillon	0	$\leq 50$ UFC/25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Registre d'éjection	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
		Pastille	Écouvillon	0		Conforme	Conforme

Les résultats sont conformes d'un point de vue microbiologique.

Tableau 25 : Résultats DHT Run 2

Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T0 Jour (fin de fabrication)	Paroi tête	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Registre d'éjection	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
		Pastille	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T15 jours (avant nettoyage)	Paroi tête	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Registre d'éjection	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
		Pastille	Écouvillon	0		Conforme	Conforme

Les résultats sont conformes d'un point de vue microbiologique.

Tableau 26 : Résultats DHT Run 3

Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T0 Jour (fin de fabrication)	Paroi tête	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Registre d'éjection	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
		Pastille	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T15 jours (avant nettoyage)	Paroi tête	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Registre d'éjection	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
		Pastille	Écouvillon	0		Conforme	Conforme

Les résultats sont conformes d'un point de vue microbiologique.

Tableau 27 : Résultats DHT Run 4

Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T0 Jour (fin de fabrication)	Paroi tête	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Registre d'éjection	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
		Pastille	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
Lieu de prélèvement sur 25 cm <sup>2</sup> de surface			Type de prélèvement	Résultat (UFC/cm <sup>2</sup> )	Critère acceptation (UFC/25cm <sup>2</sup> )	Conformité	Contrôle visuel
Microbiologique (Levures/ Moisissures / Bactéries)	T15 jours (avant nettoyage)	Paroi tête	Écouvillon	0	≤ 50 UFC/ 25 cm <sup>2</sup>	Conforme	Conforme
		Registre d'éjection	Écouvillon	0		Conforme	Conforme
		Pastille	Écouvillon	0		Conforme	Conforme

Les résultats sont conformes d'un point de vue microbiologique.

#### **IV.9.2. Interprétation des résultats DHT**

Les résultats présentés pour les 4 runs du DHT démontrent une conformité constante d'un point de vue microbiologique.

Tous les prélèvements effectués à T0, montrent un résultat de 0 UFC/25 cm<sup>2</sup>. Cela signifie qu'aucune contamination microbienne (levures, moisissures ou bactéries) n'a été détectée immédiatement après la fabrication.

À 15 jours, avant nettoyage, les résultats des prélèvements restent également à 0 UFC/25 cm<sup>2</sup>, sans aucune détection de contamination microbiologique.

#### **IV.9.3. Conclusion intermédiaire**

En conclusion, le détecteur de métaux est conforme pour toutes les séries de tests. Ces résultats valident le temps sale entre la fin de production et avant le nettoyage (15 jours).

#### **IV.10. Conclusion sur la validation de nettoyage du détecteur de métaux CEIA**

En conclusion, tous les résultats obtenus sont conformes aux spécifications définies, le nettoyage du détecteur de métaux est donc efficace et validé pour tous les produits avec une durée validité sans avoir à nettoyer fixée à 4 lots.

Le Dirty Holding Time est validé à 15 jours et le Clean Holding Time à 1 mois.

Globalement, le contrôle des contaminants demeure sous maîtrise, mais des ajustements ciblés pourraient encore renforcer l'efficacité du nettoyage et assurer une efficacité constante à long terme. Ainsi une surveillance régulière devra être effectuée afin de prévenir toute dérive éventuelle.

## Conclusion

---

La maîtrise de la contamination, en particulier de la contamination croisée, revêt une importance capitale dans l'industrie pharmaceutique. Il est essentiel de la contrôler à travers des mesures préventives, notamment la conception des installations et la formation du personnel, accompagnées de procédures strictes. Parallèlement, des mesures curatives, telles que les opérations de nettoyage, jouent un rôle tout aussi essentiel. Ces opérations doivent être encadrées par des protocoles spécifiques qui tiennent compte des sources de contamination et des zones critiques des équipements et des surfaces. Le nettoyage est une étape cruciale tout au long du processus de fabrication d'un médicament, allant de la pesée des matières premières jusqu'au conditionnement et au contrôle final du produit. Un manque de contrôle à ce stade peut entraîner une baisse de productivité et une augmentation des coûts de production, d'où l'importance de ne pas le considérer comme un simple « lavage ».

À l'instar de toutes les autres opérations pharmaceutiques, les réglementations imposent que l'efficacité des méthodes de nettoyage soit démontrée par une validation rigoureuse. Cette validation est essentielle pour garantir la qualité du produit et éviter des contaminations qui pourraient passer inaperçues lors des contrôles qualité des produits finis. La démarche de validation doit être soigneusement documentée, avec une justification claire pour chaque décision prise. Les limites d'acceptation doivent être définies à l'avance, indépendamment des méthodes analytiques utilisées, et elles doivent être atteignables grâce à des techniques analytiques validées. De plus, il est impératif que les contaminants soient récupérables de manière adéquate et reproductible.

L'objectif de cette étude était de développer une démarche standardisée pour la validation des opérations de nettoyage, tout en améliorant la stratégie afin de se conformer aux réglementations en vigueur. Cette démarche repose sur une connaissance approfondie des produits et des équipements, ainsi que sur une évaluation de leur criticité. Il est important de noter que la validation du nettoyage représente un processus complexe, long et coûteux, nécessitant la collaboration étroite de plusieurs services. Chaque maillon de cette chaîne doit travailler ensemble pour assurer la réussite de la validation et garantir des résultats fiables. En effet, la moindre faille dans la procédure pourrait compromettre, voire invalider, l'ensemble de la démarche de validation entreprise. Ainsi, en intégrant ces éléments, cette étude a visé à renforcer la stratégie de validation afin de garantir le respect des normes réglementaires tout en optimisant l'efficacité des opérations de nettoyage.

## Références bibliographiques

---

1. ISO 22716:2007, Cosmétiques — Bonnes pratiques de fabrication (BPF) — Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques de fabrication [Internet]. 2007 [cité le 30 septembre 2024]. Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:22716:ed-1:v1:fr>
2. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. Partie I, Chapitre 5 : Production, Prévention des contaminations croisées pendant la fabrication, sections 5.17-5.22. 2024.
3. Tréhel C. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique [Internet]. 2015 [cité le 30 septembre 2024]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01168701>
4. Bolzan C. La validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : validation des prérequis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesées [Internet]. 2008 [cité le 30 septembre 2024]. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732086>
5. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. Partie I, Chapitre 3 : Locaux et Matériel, sections 3.1-3.17. 2024.
6. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. Partie I, Chapitre 2 : Personnel, sections 2.10-2.20. 2024.
7. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. Partie I, Chapitre 4 : Documentation. 2024.
8. Baricault A. Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage [Internet]. 2014 [cité le 30 septembre 2024]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110167>
9. Le cercle de Sinner et les clés de la propreté [Internet]. 2016 [cité le 30 septembre 2024]. Disponible sur : [https://www.bernard.fr/blog/le-cercle-de-sinner cms\\_000614.html](https://www.bernard.fr/blog/le-cercle-de-sinner cms_000614.html)
10. ISO 862:1984 [Internet]. 1984 [cité le 30 septembre 2024]. ISO. Disponible sur : <https://www.iso.org/fr/standard/5243.html>
11. Kluger D. Hygiène : Formation et information sont indispensables. Filière viande, No 12, mai 1970, p. 42.
12. F. Laban, M. Cauwet, V. Champault, P. R. Dampfhofer, E. Delestre, S. Detoc, F. Durand, M. J. Girault, L. Grillet, A. Loret, C. Martin-Delory, P. Michel, C. Nivet, A. Picaut, E. Prevost, M. Sarradin, R. de la Tour, P. Trotemann, J. Willems. Validation des procédés de nettoyage : Rapport d'une commission SFSTP, S.T.P. Pharma pratiques 6 (1) 5-40, 1996.
13. Ruze D. Structure et propriétés des matériaux [Internet]. 2013 [cité 30 sept 2024]. Disponible : <http://d.ruze.free.fr/spchcr2013/tp7/spemateriaux.htm>
14. Kaolin. Le point sur les tensioactifs &ndash ; Kaolin cosmétiques [Internet]. 2022 [cité 30 sept 2024]. Disponible : <https://kaolin-andco.fr/2020/05/le-point-sur-les-tensioactifs/>
15. Afnor EDITIONS [En ligne]. NF T72-101. Disponible : <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-t72101/antiseptiques-et-desinfectants-vocabulaire/fa015693/55795>

16. Pestourie N. Les Désinfectants [Cours]. Faculté de Pharmacie, Limoges.2023.
17. Clin C. Paris-Nord, Recommandations de bonnes pratiques d'utilisation des antiseptiques et des désinfectants en milieu hospitalier, Mai 2000.
18. UPI. Cholesterol drug recalled by Bristol-Myers - UPI Archives. [Internet]. 17 mai 1988 [cité 30 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.upi.com/Archives/1988/05/17/Cholesterol-drug-recalled-by-Bristol-Myers/5359579844800/>
19. Pharmaceuticals Index. History of Cleaning method validation. [Internet]. 2021 [cité 30 sept 2024]. Disponible sur : <https://pharmaceuticalsindex.com/history-of-cleaning-method-validation/>
20. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. Partie IV : Guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante, 10.Qualification Validation, section 10.29. 2024.
21. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. Annexe 15 : Qualification Validation. 2024.
22. Bolzan C. La validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : validation des prérequis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesées [Internet]. 2008 [cité 30 sept 2024]. Disponible : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732086>
23. Giry K. Qualification et Validation [Cours]. Faculté de Pharmacie, Limoges. 2023.
24. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. Partie III : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication, Gestion du risque qualité (ICH Q9) Annexe 1 : Méthodes et outils de gestion du risque. 2024.
25. La Qualité Au Carré. Qualification des équipements pharmaceutiques : les bases [Internet]. 2023 [cité 30 sept 2024]. Disponible sur : [https://la-qualite-au-carre.com/qualification-equipementpharmaceutique\\_lesbases/#DQ\\_Design\\_Qualification\\_DQ\\_ou\\_en\\_francais\\_QC\\_Qualification\\_de\\_Conception](https://la-qualite-au-carre.com/qualification-equipementpharmaceutique_lesbases/#DQ_Design_Qualification_DQ_ou_en_francais_QC_Qualification_de_Conception)
26. Durand F. La réglementation BIOCIDE appliquée aux désinfectants utilisés dans l'industrie pharmaceutique : ce qu'il faut savoir, La Vague n°54, Juillet 2017, pp. 22-25.
27. EMA. Q&A on implementation of guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities, EMA / CHMP / CVMP / SWP / 169430 / 2012. 19 April 2018.
28. Leblanc A. Establishing scientifically justified acceptance criteria for cleaning validation of finished drug products. Pharm. Techn., 22, 136-148, 1998.

29. Leclerc J. Stratégie de validation de procédés de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : évolution de l'annexe 15 des BPF, introduction de la notion de PDE et gestion de la transition sur un site de production de médicaments liquides non stériles [Internet]. 2019 [cité 30 sept 2024]. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297875>
30. EMA. Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. EMA / CHMP / CVMP / SWP / 169430 / 2012, 14 Novembre 2014.
31. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. Partie IV : Guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante, 4.Locaux. 2024.
32. Tazekritt F. Validation de méthodes de prélèvements [Cours]. Groupe IMT. 2015.
33. ANSES. Guide de validation des méthodes d'analyses [Internet]. 28 octobre 2015 [cité le 30 septembre 2024].
34. Torgue S. Validation procédés de nettoyage : valider les méthodes associées [Internet]. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2020 [cité 30 sept 2024]. Disponible sur : <https://www.a3p.org/validation-procedes-nettoyage/>

## Annexes

---

Annexe 1. Analyse de risque de risque « worst-case » produit .....	132
Annexe 2. Matrice groupage équipements/produits .....	133
Annexe 3. Calculs des MACO.....	134
Annexe 4. Calculs des ARL du traceur a.....	135
Annexe 5. Points de prélèvements du détecteur de métaux CEIA .....	136
Annexe 6. Justifications du nombre de run .....	137

## Annexe 1. Analyse de risque de risque « worst-case » produit

				Nettoyage									Score de Nettoyage (N)	Toxicité				Score toxicité (T)	Score Final (N*T)
				Nettoyabilité			Solubilité dans l'eau (selon FDS/Ph.Eur)			Quantité de PA / lot				PDE / DL50		Activité thérapeutique (mg)			
Famille	Nom Spécialité	Substance active / Traceur	Taille de lot minimale (en kg)	Nettoyabilité	Indice	Note Nettoyabilité pondérée	Solubilité eau	Indice	Note Solubilité pondérée	% Substance Active / lot	Indice	Note % substance active pondérée	Valeur PDE (mg/kg/jour) / DL50 (mg/kg)	Indice	Activité thérapeutique/dose journalière (mg) minimum	Indice	Score toxicité (T)	Score Final (N*T)	
Médicament humain	Produit 1995	Traceur a	22	Difficile	4	28	Insoluble	7	35	10	3	9	72	0,0005	7	10	6	13	936
Médicament vétérinaire	Produit 1992	Traceur b	692	Très difficile	7	49	Très peu soluble	6	30	10,00	3	9	88	0,03	4	145	5	9	792
Médicament vétérinaire	Produit 1997	Traceur c	50	Difficile	4	28	Insoluble	7	35	5,70	1	3	66	0,00022	7	100	5	12	792
Médicament vétérinaire	Produit 1978	Traceur d	580,00	Difficile	4	28	Très peu soluble	6	30	16,70	3	9	67	0,000543	6	40	5	11	737
Médicament vétérinaire	Produit 1996	Traceur e	420	Difficile	4	28	Insoluble	7	35	4,90	1	3	66	0,001	6	50	5	11	726
Médicament humain	Produit 1966	Traceur w	48	Difficile	4	28	Insoluble	7	35	0,70	1	3	66	0,0012	5	2	6	11	726
Médicament humain	Produit 1945	Traceur g	7	Difficile	4	28	Insoluble	7	35	2,70	1	3	66	0,0012	5	3	6	11	726
Médicament humain	Produit 2002	Traceur m	32	Difficile	4	28	Insoluble	7	35	15,40	3	9	72	0,0044	5	150	5	10	720
Médicament vétérinaire	Produit 2009	Traceur k	100	Facile	2	14	Insoluble	7	35	0,40	1	3	52	0,00003	7	1,125	6	13	676
Médicament humain	Produit 1952	Traceur t	598,5	Difficile	4	28	Assez soluble	7	35	76,30	7	21	84	0,006	5	500	3	8	672

## Annexe 2. Matrice groupage équipements/produits

FAMILLE	EQUIPEMENT	STATUT	936	792	792	737	726	726	726	720	676	672	671
			Produit 1995	Produit 1992	Produit 1997	Produit 1978	Produit 1996	Produit 1966	Produit 1945	Produit 2002	Produit 2009	Produit 1952	Produit 2020
Mélangeur in situ	Collette Gral 600L	N/A		EC		X	X						X
	Collette Gral 150L												
Mélangeur laverie	Hobart 35 L	22/12/2023											
	Hobart 70 L		V										
Cuve containers/ retournement/ fût	Conge	22/12/2023											X
	Cubique												
	Cuve Roue Rhone 12 L												
	Cuve Roue Rhön 15 L												
	Cuve Roue Rhön 30 L												
	Cuve Roue Rhön 50 L												
	Cuve Roue Rhon 70 L										X		
	Cuve Roue Rhön 100 L		V	X							X		
Cuve	Turbula	22/12/2023											
	Cuve 70 L		V										
	Cuve 150L												
	Cuve 300 L												
	Cuve 400 L										X		
	Cuve 500 L												
	Cuve 1200 L							X					X
SAT	Etuve SAT (1 & 2)	N/A		EC								X	
LAF	LAF (cabine + retourneur de cuve)	N/A				EC							
Granulateur	Calibreur Frewitt	N/A		EC		X	X					X	
Tamiseur	Tamiseur Russel	N/A		X		X						X	
Compression	FETTE 1200 (24 postes)	N/A	EC	X		X	X			X	X	X	
Dépoussiéreur	E-FLEX	N/A	EC	X		X	X			X	X	X	
	GRATEX	N/A											
Détecteur de métaux	CEIA	22/12/2023	V	X		X	X			X	X	X	
Outils	Compression (poinçons/ matrice)	22/12/2023	EC	X		X	X			X	X	X	
	Mise en gélule (compression dosseur)												
	Panier support	22/12/2023	EC	X		X	X			X	X	X	
AV : A valider		V : Validé											
EC En cours de validation		X: Co-validé											

### Annexe 3. Calculs des MACO

MACO Thérapeutique		Produit 1995	Produit 1992	Produit 1997	Produit 1978	Produit 1996	Produit 1966	Produit 1945	Produit 2002	Produit 2009	Produit 1952	Produit 2020
Produit A	Produit B											
Produit 1995		22000	47856	4098	58000	84000	320000	28000	888889	1280	1496	132353
Produit 1992		319000	693914	59426	841000	1218000	4640000	406000	12888889	18560	21696	1919118
Produit 1997		220000	478562	40984	580000	840000	3200000	280000	8888889	12800	14963	1323529
Produit 1978		88000	191425	16393	232000	336000	1280000	112000	3555556	5120	5985	529412
Produit 1996		110000	239281	20492	290000	420000	1600000	140000	4444444	6400	7481	661765
Produit 1966		3300	7178	615	8700	12600	48000	4200	133333	192	224	19853
Produit 1945		5500	11964	1025	14500	21000	80000	7000	222222	320	374	33088
Produit 2002		2475	5384	461	6525	9450	36000	3150	100000	144	168	14890
Produit 2009		1100000	2392808	204918	2900000	4200000	16000000	1400000	44444444	19200	22444	1985294
Produit 1952		74800	162711	13934	197200	285600	1088000	95200	3022222	64000	74813	6617647
Produit 2020		330000	717842	61475	870000	1260000	4800000	420000	13333333	6400	7481	661765

MACO 10 ppm		Produit 1995	Produit 1992	Produit 1997	Produit 1978	Produit 1996	Produit 1966	Produit 1945	Produit 2002	Produit 2009	Produit 1952	Produit 2020
Produit A	Produit B											
Produit 1995		220	6920	500	5800	4200	480	70	320	1000	5985	4500
Produit 1992		220	6920	500	5800	4200	480	70	320	1000	5985	4500
Produit 1997		220	6920	500	5800	4200	480	70	320	1000	5985	4500
Produit 1978		220	6920	500	5800	4200	480	70	320	1000	5985	4500
Produit 1996		220	6920	500	5800	4200	480	70	320	1000	5985	4500
Produit 1966		220	6920	500	5800	4200	480	70	320	1000	5985	4500
Produit 1945		220	6920	500	5800	4200	480	70	320	1000	5985	4500
Produit 2002		220	6920	500	5800	4200	480	70	320	1000	5985	4500
Produit 2009		220	6920	500	5800	4200	480	70	320	1000	5985	4500
Produit 1952		220	6920	500	5800	4200	480	70	320	1000	5985	4500
Produit 2020		220	6920	500	5800	4200	480	70	320	1000	5985	4500

MACO DL50/PDE		Produit 1995	Produit 1992	Produit 1997	Produit 1978	Produit 1996	Produit 1966	Produit 1945	Produit 2002	Produit 2009	Produit 1952	Produit 2020
Produit A	Produit B											
Produit 1995		55000	47856	4098	145000	84000	800000	70000	2222222	1280	1496	132353
Produit 1992		3300000	2871369	245902	8700000	5040000	48000000	4200000	133333333	76800	89775	7941176
Produit 1997		24200	21057	1803	63800	36960	352000	30800	977778	563	658	58235
Produit 1978		59730	51972	4451	157470	91224	868800	76020	2413333	1390	1625	143735
Produit 1996		110000	95712	8197	290000	168000	1600000	140000	4444444	2560	2993	264706
Produit 1966		132000	114855	9836	348000	201600	1920000	168000	5333333	3072	3591	317647
Produit 1945		132000	114855	9836	348000	201600	1920000	168000	5333333	3072	3591	317647
Produit 2002		484000	421134	36066	1276000	739200	7040000	616000	19555556	11264	13167	1164706
Produit 2009		3300	2871	246	8700	5040	48000	4200	133333	77	90	7941
Produit 1952		660000	574274	49180	1740000	1008000	9600000	840000	26666667	15360	17955	1588235
Produit 2020		3300000	2871369	245902	8700000	5040000	48000000	4200000	133333333	76800	89775	7941176

#### Annexe 4. Calculs des ARL du traceur a

ARL Produit A	Produit B	Produit 1995	Produit 1992	Produit 1997	Produit 1978	Produit 1996	Produit 1966	Produit 1945	Produit 2002	Produit 2009	Produit 1952	Produit 2020
Produit 1995		1,8	89,7	NA	72,0	66,0	125,0	18,2	75,5	12,4	18,6	92,9
Produit 1992		2,9	17,3	NA	29,3	35,2	125,0	18,2	75,5	13,0	47,4	15,3
Produit 1997		NA										
Produit 1978		2,7	35,0	NA	21,4	40,4	125,0	18,2	75,5	20,6	9,1	37,4
Produit 1996		3,5	58,0	NA	55,7	17,5	125,0	18,2	75,5	7,9	61,8	27,8
Produit 1966		57,3	1802,1	NA	1510,4	1093,8	25,2	3,7	16,8	50,0	58,4	1171,9
Produit 1945		57,3	1802,1	NA	1510,4	1093,8	25,2	3,7	16,8	83,3	97,4	1171,9
Produit 2002		2,7	22,8	NA	32,6	86,7	125,0	18,2	75,5	1,6	0,5	92,9
Produit 2009		4,5	23,6	NA	48,2	25,9	125,0	18,2	75,5	20,6	123,5	11,4
Produit 1952		6,1	131,6	NA	110,3	26,7	25,2	3,7	16,5	10,1	44,7	33,4
Produit 2020		2,7	69,8	NA	119,7	33,2	125,0	18,2	75,5	<b>0,8</b>	3,5	92,9

## Annexe 5. Points de prélèvements du détecteur de métaux CEIA

Partie équipement	Description de la pièce	Contact produit	Coefficient attribué	Démontage	Coefficient attribué	Constitution de la pièce	Coefficient attribué	Matière (détail)	Matière (cotation)	Coefficient attribué	Forme	Coefficient attribué	Accessibilité / Nettoyabilité	Coefficient	Type de nettoyage	Coefficient attribué	Niveau de criticité de la pièce	Pièces à prélever	Type de prélèvement	Observation
Détecteur de métaux THS/PH21	Tête de détection / Entrée	D	6	Dem	1	Simple	1	Plastique (PETG)	Plast	2	Tube	3	Moyenne	2	NM	3	216	x	Prélèvement de surface	N/A
	Conveyeur d'alimentation intermédiaire	I	2	Dem	1	Simple	1	Plastique (PETG)	Plast	2	Ang	2	Moyenne	2	NM	3	48	N/A	N/A	N/A
	Bati	N/A	1	Dem	1	Simple	1	Acier inoxydable	Inox	1	Ang	2	Bonne	1	NM	3	6	N/A	N/A	N/A
	Trieur avec éjecteur des comprimés (clapet)	D	6	Dem	1	Simple	1	Acier inoxydable	Inox	1	Ang	2	Moyenne	2	NM	3	216	x	Prélèvement de surface	N/A
	Sorti matériel	D	6	Dem	1	Simple	1	Acier inoxydable	Inox	1	Tube	3	Bonne	1	NM	3	54	N/A	N/A	N/A
	Bac de récupération des défectueux (pastille)	D	6	Dem	1	Composée	1	Plastique + silicone	Plast	1	Tube	3	Moyenne	6	NM	3	324	x	Prélèvement de surface	N/A

## Annexe 6. Justifications du nombre de run

	Description de la pièce	Nombre opérateurs	Coefficient attribué	Paramètres automatisés	Coefficient attribué	Mode de nettoyage	Coefficient attribué	Action mécanique	Coefficient attribué	Niveau de criticité de la pièce
Détecteur de métaux THS/PH21	Tête de détection	1-2 OP	1	N	2	T	2	L	2	8
	Convoyeur d'alimentation intermédiaire	1-2 OP	1	N	2	T	2	PA	1	4
	Bati	1-2 OP	1	N	2	L	3	PA	1	6
	Trieur avec éjecteur des comprimés	1-2 OP	1	N	2	T	2	L	2	8
	Sorti matériel	1-2 OP	1	N	2	T	2	L	2	8
	Bac de récupération des défectueux	1-2 OP	1	N	2	T	2	B	3	12
	<b>Moyenne</b>									7,428571429
	<b>Nombre de run</b>									4

## Serment De Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

## Optimisation de la stratégie des validations de nettoyage d'une industrie pharmaceutique produisant des médicaments humains et vétérinaires

---

Dans l'industrie pharmaceutique, l'ensemble des processus de production, qu'il s'agisse de la fabrication, du conditionnement ou des contrôles, est essentielle pour garantir trois caractéristiques fondamentales d'un médicament : sa qualité, son efficacité et sa sécurité pour le patient. Durant son cycle de production, un médicament est susceptible d'être exposé à divers risques de contamination, notamment la contamination croisée, qui peut survenir lors de l'utilisation d'équipements partagés entre plusieurs produits.

Tout risque de contamination croisée doit être connu, reconnu et maîtrisé. Ainsi, l'une des mesures principales pour prévenir la contamination croisée est la validation du nettoyage. Cela consiste à « démontrer scientifiquement et de manière documentée l'efficacité et la reproductibilité » d'un processus de nettoyage. En somme, la validation du nettoyage a pour objectif de prouver que les surfaces des équipements ne présentent pas de contaminants résiduels au-delà d'un seuil d'acceptation prédéfini, assurant ainsi que le médicament reste sûr et efficace pour le patient.

Cette thèse se propose d'explorer l'élaboration et la mise en œuvre d'une stratégie de validation de nettoyage conforme aux exigences réglementaires des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sur un site de production de médicaments humains et vétérinaires, opérant en multiproduits.

---

**Mots-clés :** Industrie pharmaceutique, Validation de nettoyage, Contamination croisée, Annexe 15 BPF, Plan de validation

## Optimization of the Cleaning Validation Strategy in a Pharmaceutical Industry Producing Human and Veterinary Medicines

---

In the pharmaceutical industry, all production processes—including manufacturing, packaging, and quality control—are essential to ensure three fundamental characteristics of a drug: its quality, efficacy, and patient safety. During its production cycle, a drug may be exposed to various contamination risks, notably cross-contamination, which can occur when equipment is shared between multiple products.

Every cross-contamination risk must be known, acknowledged, and controlled. One of the primary measures to prevent cross-contamination is cleaning validation, which involves "scientifically and thoroughly demonstrating the effectiveness and reproducibility" of a cleaning process. In essence, the goal of cleaning validation is to prove that equipment surfaces contain no residual contaminants beyond a predefined acceptance threshold, thereby ensuring that the drug remains safe and effective for the patient.

This thesis aims to explore the development and implementation of a cleaning validation strategy in compliance with Good Manufacturing Practice (GMP) regulations at a multi-product production site for human and veterinary pharmaceuticals.

---

**Keywords :** Pharmaceutical industry, Cleaning validation, Cross-contamination, Annex 15 GMP, Validation master plan

