

Ameline Baricault

▶ To cite this version:

Ameline Baricault. Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique: cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01110167

HAL Id: dumas-01110167 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110167

Submitted on 27 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE BORDEAUX 2 U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014 N°121

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement Le 28 novembre 2014

Par Ameline BARICAULT

Née le 03 mars 1991 à Bordeaux

Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage

Directeur de thèse : Monsieur Pierre TCHORELOFF

Jury

Monsieur Pierre TCHORELOFF Monsieur Hervé DEVILLER Madame Muriel GRELLET Président Assesseur Assesseur

SERMENT DES APOTHICAIRES

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et mes condisciples :

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

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

Membres du jury

A mon Président de Thèse,

Monsieur Pierre TCHORELOFF,

Merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Egalement merci pour les enseignements que vous m'avez apporté durant toute cette année de Master.

A Hervé Deviller,

Qui m'a encadré durant toute cette année d'apprentissage et qui m'a fait entièrement confiance sur le développement de la stratégie de changement des détergents.

A Muriel Grellet.

De m'avoir si bien accueillie durant l'été 2014 pour mon stage de fin de 5^{ème} année. Vous m'avez fait découvrir et aimer le métier d'assureur qualité.

Ma famille

A mes parents qui m'ont encouragé à faire ce que j'avais envie de faire ... tout simplement merci.

A ma sœur qui en aura bientôt fini avec les études, profite encore bien de ta dernière année d'étudiante.

A mes amis

Un grand merci à tous mes amis pharmaciens, qualiticiens et à tous ceux que j'ai rencontré à Bourg.

A mes collègues de chez Abbott

A Kiki (et son lapin), la Tine, Denis, Jérôme, Patrick, Jean-Marc, Mickaël, Marie-Claude, Sandrine, merci pour votre accueil si chaleureux et votre bonne humeur constante.

TABLE DES MATIERES

SER	MENT I	DES APOTHICAIRES	3
REM	REMERCIEMENTS ABLE DES MATIERES LISTES DES FIGURES LISTE DES TABLEAUX ABREVIATIONS NTRODUCTION PREMIERE PARTIE: LA CONTAMINATION ET LES MOYENS DE LUTTE 1 LA CONTAMINATION 1.1 Les types de contaminants 1.2 Les sources et les vecteurs de la contamination 1.2 1.2.1 Milieu 1.2.2 Matière 1.2.3 Main d'œuvre 1.2.3 Main d'œuvre 1.2.4 Matériel 1.2.5 Méthode 2 LA PREVENTION DE LA CONTAMINATION 2.1 Le personnel 2.2 Les locaux et le materiel 2.3 La gestion des flux	4	
TAE	LE DES	ACCEMENTS ACCEMENT ACCE	
1.1 Les types de contaminants	.10		
1			
	1.2.4	Matériel	19
2	LA P		
		ı	
	2.2	Les locaux et le materiel	19
	2.3	La gestion des flux	20
3	LE M	OYEN DE LUTTE : LE NETTOYAGE ³	. 20
	3.1		
	_		
	-		
		•	
	_		
	_		
	3.5	, o .	
	3.6	0	
		<u> </u>	
	3.9		
.		•	
1			
	1.1		
	1.2		
	1.3	• •	
	1.4		
2		·	
	2.1	, <u> </u>	
	2.2	• •	
	2.3	Méthodes analytiques	34
	2.4	Formation	35
	2.5	Equipements, Produits et matériel de nettoyage	35
	2.6	Critères d'acceptation	36

	2.6.1	Caractère visuelle propre	
	2.6.2	Règle du millième	
	2.6.3	Règle du 10 ppm	37
	2.6.4	Claire de crit	
	2.6.5	Choix du critère d'acceptation	
	2.7	Métrologie	
	2.8	Maintenance	
	<i>2.9</i>	Equipements	
3	QUA	LIFICATION D'UN SYSTEME DE NETTOYAGE EN PLACE	
	3.1	Cahier des charges	39
	3.1.1	Les spécifications d'installation	39
	3.1.2	Les spécifications opérationnelles	
	3.1.3	Les spécifications de performance	
	3.2	Analyse de criticité Fonctions/Composants	40
	3.3	Qualification de conception (Design conception : DQ)	40
	3.4	Factory Acceptance Test (FAT)	
	3.5	Site Acceptance Test (SAT)	
	3.6	Qualification d'installation (QI)	
	3.7	Qualification opérationnelle (QO)	
	3.8	Qualification de performance	
4		OULEMENT DE LA VALIDATION ¹³	
	4.1	Matrice de groupage Produit(s)/Equipement(s)	
	4.1.1	Détermination du produit « worst-case »	
	4.1.2	Construction de la matrice produits/équipement(s)(s)	
	4.1.3	Avantages et inconvénients d'une méthode de groupage 9	
	4.2	Détermination du critère d'acceptation	
	4.3	Justification des points de prélèvements	
	4.4	Les méthodes de prélèvements	50
	4.4.1	Les méthodes directes	50
	4.4.2	Les méthodes indirectes	
	4.5	Validation des durées de stockage des équipements	
	4.5.1	Temps de latence entre la fin de production et le début de nettoyage	
	4.5.2	Temps de latence entre la fin du nettoyage et le début de la production	
	4.6	Le système documentaire	
	4.6.1	Le protocole de validation	
	4.6.2	La procédure de nettoyage	
_	4.6.3	Le rapport de validation	
5	La r	EVALIDATION DE NETTOYAGE	53
TRO	ISIEME	PARTIE: APPLICATION AU PROJET DE CHANGEMENT D'AGENT DE	
		E	55
1		EN SITUATION	
2		ESTION DE PROJET	
	2.1	Les acteurs	
	2.2	Les étapes de la gestion de projet	
	2.2.1 2.2.2	La phase d'opportunitéLa phase de FaisabilitéLa phase de Faisabilité	
	2.2.2	La phase de Conception	
	2.2.3	La phase de Réalisation	
	2.2.5	Mise en exploitation	
3	LE PI	ROJET DE REMPLACEMENT DES DETERGENTS	
3	3.1	La phase d'opportunité	
	3.2	La phase de faisabilité	
	3.2.1 3.2.2	L'analyse de risqueL'étude comparative des détergents	
	3.2.2	Essai de nettoyage	
	3.3	Les différents scenarii imaginés	
		**	
4	3.4	La décision du Comité Projets	
4	LA C	ONCEPTION DU PROJET DE REMPLACEMENT DES DETERGENTS	73

	4.1	Encadrement du changement			
	4.2	Les tests préliminaires à la validation de nettoyage			
	4.3	L'agrément du fournisseur et sa certification	<i>75</i>		
	4.4	La mise à jour documentaire	76		
	4.5	La stratégie de la revalidation de nettoyage	77		
	4.6	La planification des essais de revalidation de nettoyage	77		
5	Co	NCLUSION	78		
BIBLIOGRAPHIE					
ANNEXES					

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme 6M représentant les sources de contamination	18
Figure 2 : Schématisation de l'action du détergent sur une souillure	21
Figure 3 : Mécanisme de déplacement de la souillure	22
Figure 4 : Schématisation du phénomène d'émulsification	22
Figure 5 : Cercle de Sinner 16	23
Figure 6 : Choix du détergent en fonction de la souillure ^{6,7}	26
Figure 7 : Schéma de synthèse de la conception d'une procédure de nettoyage 6	29
Figure 8 : Schéma des étapes de qualification d'un équipement 18	43
Figure 9 : Photographie d'un écouvillon ²⁰	50
Figure 10 : Cartographie du processus de gestion de projet	60
Figure 11 : Schéma de la ligne de granulation avec localisation des buses de l (points rouge)	_
Figure 12 : Logigramme de la démarche à suivre	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2 : Grille de cotation de la toxicité des principes actifs	44
Tableau 3 : Grille de cotation de la solubilité aqueuse des principes actifs	45
Tableau 4 : Grille de cotation de la nettoyabilité des principes actifs	45
Tableau 5 : Récapitulatif des caractéristiques des différents produits	46
Tableau 6 : Classification des principes actifs	46
Tableau 7 : Matrice équipements-produits	47
Tableau 8 : Avantages et inconvénients d'une méthode de groupage	48
Tableau 9 : Matrice pour définir le critère d'acceptation	49
Tableau 9 : Liste des critères pour classer les projets Stratégiques	57
Tableau 10 : Liste des critères pour classer les projets Prioritaires	57
Tableau 11 : Coût des stratégies de revalidation	72

ABREVIATIONS

AFNOR: Association Française de Normalisation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AQ: Assurance Qualité

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

CA: Critère d'acceptation

COT: Carbone Organique Total

CQ: Contrôle Qualité

CQ: Laboratoire de Contrôle Qualité

DC: Demande de Changement

DL50: Dose Létale médiane

DP: Déviation Planifiée

EU-GMP: BFP Européennes

FDA: Food and Drug Administration

FTE: Full-Time Equivalent, travail à temps plein

HSE: Service Hygiène, Sécurité, Environnement

LAF: Lit d'Air Fluidisé

MACO: Maximum Acceptable Carry Over: contamination maximale autorisée

MAJ: Mise A Jour

NEP: Nettoyage En Place des équipements

NOEL: No Observed Effect Level

OTIF: On Time In Full, livraison à temps du client

PA: Principe Actif

ppm: Part per million

QVM : Service de Qualification/Validation/Métrologie

UP : Unité de Production

URS : User Requirement Specification

Worst-case : cas le plus défavorable, pire des cas

INTRODUCTION

Aujourd'hui, le médicament est l'un des produits les plus contrôlés et les plus sécurisés dans un secteur industriel où la réglementation est toujours plus exigeante.

L'objectif de la qualité est alors de garantir une efficacité et une sécurité pour le patient. Pour répondre à cette demande, l'industrie pharmaceutique a su s'adapter et élever son niveau qualité en passant par des étapes de contrôle qualité, d'assurance de la qualité et maintenant de maîtrise des risques. A cela s'ajoute la politique de qualification et de validation qui permet la maîtrise du procédé de fabrication des produits ainsi que la validation du nettoyage qui permet la maîtrise des contaminations pouvant altérer la qualité du produit.

Ainsi, dans cette perspective, nous devons identifier et maîtriser tous les risques de contamination. Le nettoyage occupe donc une position clé dans cette lutte contre les risques de contaminations : chimique, microbiologique et particulaire des médicaments. La qualité du produit fini va dépendre notamment du niveau d'assurance de la qualité du procédé de nettoyage.

Par conséquent, l'opération de nettoyage doit faire l'objet d'une validation conformément aux exigences réglementaires nationales, européennes et mondiales.

Face à la pression économique actuelle, les processus d'amélioration ont été déployés dans tous les domaines de l'industrie pour permettre d'optimiser les pratiques et réduire les coûts de production. Le procédé de nettoyage n'est pas épargné par cette optimisation.

Ma thèse aura donc comme finalité de vous présenter un travail sur la revalidation de nettoyage s'inscrivant dans un projet de remplacement des détergents.

Dans un premier temps, je vous présenterai les sources de contamination dans l'industrie pharmaceutique et les moyens de lutte mis en place.

Puis, dans un second temps, nous nous intéresserons plus précisément à la démarche globale de la validation de nettoyage.

Enfin, la troisième partie détaillera le travail que j'ai réalisé dans le projet de remplacement des détergents utilisés dans le processus de nettoyage sur le site de production d'Abbott Healthcare SAS à Châtillon sur Chalaronne, site dédié à la production de formes sèches (comprimés nus, pelliculés et gélules). Cette stratégie de changement est basée sur la consilience de la réglementation avec la connaissance du procédé de nettoyage.

PREMIERE PARTIE : LA CONTAMINATION ET LES MOYENS DE LUTTE

Première partie : la contamination et les moyens de lutte : le nettoyage

1 LA CONTAMINATION

La contamination qu'elle soit croisée ou particulaire est la « bête noire » des industriels en pharmacie. Tout au long de sa production et de son conditionnement, le médicament peut être exposé à différentes sources de contaminants pouvant provenir du procédé de fabrication lui-même ou de l'environnement de fabrication. Des moyens de lutte sont donc mis en place pour maîtriser ces contaminations et garantir la qualité et la sécurité du médicament qui sera mis sur le marché. Concernant le nettoyage, il faut prêter une attention toute particulière aux matériels et équipements de nettoyage car ils ne doivent pas être une source de contamination supplémentaire.

La contamination croisée est définie dans les BPF comme la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs. ¹²

On peut distinguer 2 types de contamination croisée 1:

- <u>La contamination successive</u>: elle est rencontrée quand un même équipement est utilisé pour fabriquer deux produits différents. Un résidu du précédent produit resté dans l'équipement vient contaminer la fabrication suivante
- <u>La contamination simultanée</u>: elle peut subvenir lorsque deux produits différents sont fabriqués de façon simultanée dans deux zones proches. Le personnel et le matériel peuvent être à l'origine d'une telle contamination en transportant du produit d'une zone vers une autre. Il faudra donc mettre en place une maîtrise des flux pour que les flux ne se croisent jamais.

1.1 LES TYPES DE CONTAMINANTS

Il est possible de classer les contaminants en 3 catégories :

Les contaminants particulaires

Les contaminants particulaires sont des substances (particules inertes, poussières, fibres, bouts de plastiques ou toutes autres substances) qui ne font pas parties de la composition du produit fabriqué. Ces contaminants peuvent provenir de différentes sources : humaine, usure des équipements, matières premières, excipients, ...

Cette contamination particulaire fait l'objet d'un comptage particulaire. Pour une taille de particules données, il existe un nombre maximal de particules par unité de volume en fonction du classement de la zone de travail.

Les contaminants chimiques

Il s'agit de résidus de principes actifs, de produits de dégradation ou d'agent de nettoyage. Ce sont des contaminants qui font l'objet d'un suivi quantitatif car il est possible de calculer des critères d'acceptation pour chaque type de contaminants chimiques.

Première partie : la contamination et les moyens de lutte : le nettoyage

Les contaminants microbiologiques

Il s'agit de la contamination de produits par des organismes vivants : bactéries, virus, levures et moisissures. Dans des conditions favorables de température et d'humidité, les microorganismes se développent et colonisent les surfaces et les produits. Ces microorganismes sont fixés sur des particules qui peuvent se déposer sur les surfaces des équipements et locaux. C'est pourquoi la contamination particulaire doit être maîtrisée. En effet, plus un environnement aura une contamination particulaire élevée, et plus cet environnement présentera un risque élevé de contamination microbiologique.

Il existe de nombreuses techniques pour compter et identifier la contamination microbiologique d'un environnement.

1.2 LES SOURCES ET LES VECTEURS DE LA CONTAMINATION 1,2

Il est possible de résumer les différentes sources de contamination par la méthode 6M (figure 1). Cette méthode permet de rechercher et de présenter de manière simple les différentes causes possibles d'un problème. Cette méthode est très utilisée en production pour la résolution de problèmes afin de trouver les roots cause et de proposer les solutions adaptées pour éviter la récurrence des problèmes.

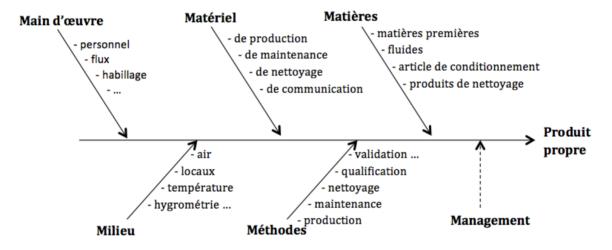


Figure 1 : Diagramme 6M représentant les sources de contamination

1.2.1 MILIEU

L'environnement de travail peut être le vecteur de nombreux contaminants. L'air ambiant peut véhiculer des poussières et des microorganismes en provenance des matières premières, du personnel ou du matériel utilisé dans la zone de travail.

1.2.2 MATIERE

Les matières premières utilisées pour la fabrication des médicaments peuvent être elles-même une source de contamination particulaire ou microbiologique. L'eau utilisée au cours du procédé de fabrication ou du nettoyage peut apporter des contaminants dans l'équipement et dans le lot de fabrication. Les emballages des matières premières,

Première partie : la contamination et les moyens de lutte : le nettoyage

des mauvaises conditions de stockage, des manipulations sans protection sont autant de sources de contamination des matières. Les produits utilisés pour le nettoyage ne doivent pas non plus être source de contamination.

1.2.3 MAIN D'ŒUVRE

Le personnel est une source très importante de contamination. Une personne émet par minute de 100 000 particules au repos jusqu'à 30 millions en forte activité.

1.2.4 MATERIEL

La dégradation accidentelle ou l'usure des équipements dans le temps peut apporter des contaminants au fur et à mesure de l'utilisation. Les opérations de maintenance des équipements peuvent favoriser la contamination. Le matériel utilisé pour le nettoyage des équipements et des locaux peut être source de contamination : leur choix est donc très important pour garantir la qualité du nettoyage. Enfin, il ne faut pas oublier que les éléments de communication (téléphone, stylos, etc) peuvent eux aussi être des vecteurs de contamination à cause de leur design offrant des zones de rétention ou de leur matière de fabrication (par exemple leur porosité).

1.2.5 METHODE

La gestion des flux dans les zones de production est très importante pour limiter la contamination des produits et des locaux. Chaque flux, humain et matériel, doit être défini par la technique de la marche en avant. Cela permet de réduire le risque de contamination.

2 LA PREVENTION DE LA CONTAMINATION

A partir du diagramme d'Ishikawa précédent (figure 1), il est relativement facile d'imaginer des moyens de prévention pouvant être mis en place pour lutter contre la contamination. Le tout doit reposer sur un Management de la contamination, le « 6ème M », qui permet de gérer tout le système d'assurance de la qualité.

2.1 LE PERSONNEL

Le personnel est l'un des points clé de cette prévention. Les BPF leur consacrent même un chapitre entier : le chapitre 2.

Il est écrit que « la mise en place et la maintien d'un système d'assurance qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur l'ensemble du personnel ». Le personnel doit être correctement formé et qualifié pour réaliser toute opération qui est spécifique à son poste de travail.

L'hygiène du personnel est également importante pour réduire le risque de contamination des produits fabriqués. Le respect de ces règles d'hygiène doit être observé par tout individu pénétrant dans les zones de fabrication et de contrôle.

2.2 LES LOCAUX ET LE MATERIEL

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

Première partie : la contamination et les moyens de lutte : le nettoyage

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. »

2.3 LA GESTION DES FLUX

Dans la conception des flux de circulation, il faut distinguer les flux de matières et de personnels : en aucun cas les flux de matières premières et de produits finis ne doivent se croiser. La règle générale est d'appliquer la règle de la marche en avance. Un système de gradients de pression croissants au fur et à mesure que l'on se rapproche des zones les plus critiques doit être mis en place pour protéger le produit.

Enfin, la filtration de l'air ainsi que son renouvellement doit permettre de garantir la qualité de l'air au contact de la matière.

3 LE MOYEN DE LUTTE : LE NETTOYAGE 3

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

L'objectif du nettoyage est d'éliminer toutes traces de souillures ou de contaminants afin de maitriser du mieux possible le risque de contamination croisée. Comme vu précédemment, les contaminants peuvent être d'origine particulaire, chimique ou microbiologique.

La nature de la souillure à éliminer va conditionner le choix du nettoyage : en effet, un nettoyage sera plus efficace si l'on a choisi le détergent le mieux adapté (avec ou non des tensioactifs) en fonction du type de souillures et si l'on met au point une méthode de nettoyage adéquate permettant de remplir les critères d'acceptation de la validation de nettoyage.

Quelques points sont importants à souligner en termes de nettoyage :

- les souillures les plus petites sont les plus difficiles à éliminer car elles possèdent une meilleure adhérence par rapport aux plus grosses,
- plus on attend avant de nettoyer un équipement sale, et plus la souillure sera difficile à nettoyer (croûtage des souillures),
- plus la surface est rugueuse, et plus le nettoyage sera difficile (incrustation des souillures).

3.1 MECANISME DU NETTOYAGE 8

Le nettoyage se définit par le phénomène physique de l'élimination à un milieu solide des souillures qui adhèrent : on parle alors plus spécifiquement de détergence. Cette détergence va représenter tous les phénomènes physiques qui visent à éliminer les souillures pour leur mise en suspension ou en dispersion dans la solution de lavage. Cette action de détergence, associée aux facteurs physiques de température, de temps

Première partie : la contamination et les moyens de lutte : le nettoyage

de contact et d'action mécanique permet d'obtenir un nettoyage efficace et rapide. A cela peut s'ajouter le mécanisme de tension de surface apporté par les tensioactifs.

Les trois phénomènes essentiels de la détergence sont le mouillage, le déplacement de la souillure et son anti-redéposition.

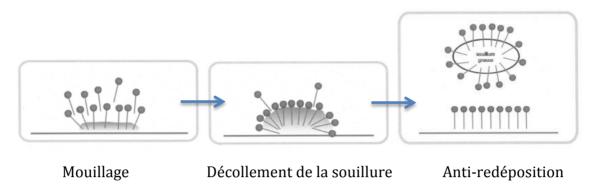


Figure 2 : Schématisation de l'action du détergent sur une souillure

3.1.1 LE POUVOIR DE MOUILLAGE

Le mouillage peut être considéré comme la première étape de l'action d'un détergent. Cette faculté de décrochage des salissures provient de l'action des tensio-actifs présents dans la formule des détergents.

Entre la souillure et la surface, il existe des interactions de type forces électrostatiques, liaisons hydrogènes, interactions de Van der Waals et interactions hydrophobes.

Les tensio-actifs migrent aux niveaux des interfaces eau/souillure où existe les interactions et augmente l'angle de contact entre la salissure et la surface où elle est déposée. Ainsi, les tensions inter faciales sont réduites ce qui entraine le décollement de la souillure.

Dans ces conditions, la solution détergente mouille bien le substrat et empêche l'attraction qu'il forme pour la salissure qui n'y adhère plus et s'en détache.

3.1.2 LE DEPLACEMENT DE LA SALISSURE : LE MECANISME D'EMULSIFICATION, DE DISPERSION, DE SOLUBILISATION

Le tensioactif possède une forte affinité pour les souillures organiques grâce à ses propriétés physicochimiques. La souillure est fractionnée puis émulsionnée et/ou solubilisée. Cela permet la formation de micelles qui emprisonnent les souillures dans la solution de lavage (figure 3).

Plus la concentration en tensioactif augmente, plus le phénomène d'émulsion des souillures est important jusqu'à atteindre la concentration micellaire critique (CMC). A partir de la concentration micellaire critique, les micelles se forment spontanément.

Première partie : la contamination et les moyens de lutte : le nettoyage

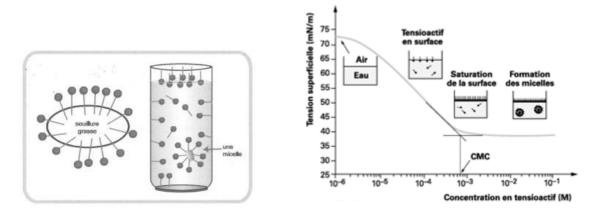


Figure 3: Mécanisme de déplacement de la souillure

3.1.3 LE MECANISME D'ANTI-REDEPOSITION

Une fois la souillure écartée du substrat, le rôle du produit détergent est d'éviter que cette salissure ne se redépose sur le support : c'est le mécanisme d'anti-redéposition.

La surface et les micelles « souillure-détergent » portent des charges de même signe. Ceci a pour conséquence une répulsion entre la surface et les micelles, et entre les micelles elles-mêmes. Ainsi, les souillures décrochées des surfaces restent en suspension dans l'eau de lavage (figure 4).

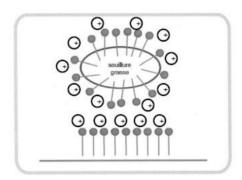


Figure 4 : Schématisation du phénomène d'émulsification

3.1.4 LA TENSION DE SURFACE

Les tensioactifs ont la capacité de réduire la tension superficielle du détergent et de permettre un meilleur mouillage de la souillure. La tension superficielle est un phénomène d'augmentation de l'énergie à la surface d'un fluide. Plus la tension de surface est basse, meilleure sera l'action détergente du tensioactif.

Première partie : la contamination et les moyens de lutte : le nettoyage

3.2 LES PARAMETRES INFLUENCANT LE NETTOYAGE

Le nettoyage se définit par l'interaction de 4 facteurs qui permettent d'obtenir un équipement visuellement propre et sec et répondant aux limites fixées pour les résidus de principe actif, agent de nettoyage et en terme de contamination microbienne.

Les 4 facteurs clés du nettoyage sont :

- <u>l'action chimique</u>: elle est apportée par l'utilisation d'un agent de nettoyage donné. Cette action sera dépendante du détergent choisi et de son dosage. Dans certains cas, on peut nettoyer sans détergent (ex : bétahistine).
- <u>l'action mécanique</u>: elle joue un rôle très important dans l'efficacité du nettoyage. L'action mécanique sera différente si le lavage est manuel ou automatique. En effet, le nettoyage manuel dépendra des actions de frottements réalisés par les opérateurs. Concernant le nettoyage automatique, ce sera la distance buse de nettoyage/surface et l'angle d'impact de la solution de lavage sur la surface à nettoyer qui auront une influence sur l'efficacité du nettoyage.
- <u>la température de lavage</u>: la température peut accélérer ou ralentir l'effet nettoyant de certains principes actifs. Il faut donc déterminer la température optimale de lavage pour permettre une bonne élimination des salissures et une meilleure efficacité du détergent.
- <u>le temps</u>: le temps de contact entre le détergent et la surface à nettoyer est un paramètre critique pour que l'action du détergent soit efficace. Pour le nettoyage automatique, la détermination de la durée d'action est très importante pour garantir un bon nettoyage.

Ces quatre paramètres sont réunis dans le cercle de Sinner (figure 5). Ces paramètres sont interdépendants et sont la clé d'un nettoyage réussi. Il faut donc trouver le meilleur équilibre possible entre ces quatre facteurs.

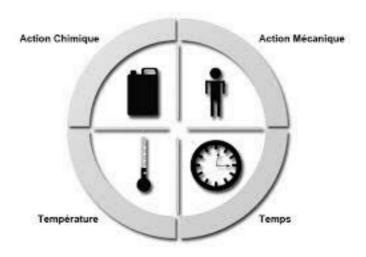


Figure 5: Cercle de Sinner 16

Première partie : la contamination et les moyens de lutte : le nettoyage

3.3 LES 10 PRINCIPES DU NETTOYAGE A RESPECTER ⁴

Il existe 10 principes à respecter pour garantir la bonne efficacité du procédé de nettoyage :

- 1. Le processus de nettoyage doit être compatible avec les activités de production et avec la classe d'air du local de production (matériels qualifiés et moyens adaptés).
- 2. Les surfaces à nettoyer ne doivent pas être altérées par le processus de nettoyage (limiter l'abrasivité du procédé de nettoyage, compatibilité des détergents avec les matériaux à nettoyer).
- 3. Le nettoyage ne doit pas diluer ou étaler la souillure sur les surfaces.
- 4. Le nettoyage ne doit pas apporter de contamination supplémentaire.
- 5. Le nettoyage ne doit pas être un vecteur de contamination par transfert de contaminants d'une zone vers une autre.
- 6. Le procédé de nettoyage doit commencer dans la zone la plus critique (qui est la plus sensible à la contamination) pour se terminer dans la zone la moins critique.
- 7. Le procédé de nettoyage doit se dérouler de la zone la plus sale vers la zone la moins sale (cependant, si ce principe est en contradiction avec le principe 6, le principe 6 est prioritaire).
- 8. Il faut réaliser le nettoyage d'une zone dans le sens des flux d'air.
- 9. Le personnel doit être formé et habilité à réaliser les opérations de nettoyage et les équipements doivent être qualifiés. L'opérateur en charge du nettoyage est tenu de respecter le plus justement possible le mode opératoire.
- 10. Il faut toujours respecter les règles de sécurité lors des opérations de nettoyage pour limiter les risques pour l'opérateur, les risques pour le médicament et les risques pour l'environnement.

3.4 LES METHODES DE NETTOYAGE

Les produits détergents sont en général dangereux et nocifs pour l'homme, il est donc préférable de réduire au maximum l'intervention de l'homme par l'automatisation du nettoyage des équipements. De plus, le nettoyage automatique permet de pallier la variabilité inter-opérateur qui existe lors des nettoyages manuels.

On peut distinguer 3 types de nettoyage : manuel, semi-automatique et automatique.

3.4.1 LE NETTOYAGE MANUEL

Le nettoyage manuel nécessite l'implication du personnel. Les opérateurs doivent être formés et habilités à réaliser le nettoyage.

Première partie : la contamination et les moyens de lutte : le nettoyage

L'équipement est démonté puis les pièces sont transférées jusqu'à la laverie. A l'aide d'outils validés (lingettes, écouvillons, brosses, ...), les pièces des équipements sont nettoyées grâce à l'action mécanique générées par les opérateurs.

Ce mode de nettoyage est très intéressant pour les petites pièces ou les zones difficiles à nettoyer qui ne seraient pas accessibles par d'autres moyens.

L'un des principaux inconvénients de ce type de nettoyage est le manque de reproductibilité entre opérateurs. Pour cela, le mode opératoire doit être le plus détaillé possible : il faut éviter les expressions telles que « frotter jusqu'à ce que ça soit propre ». De plus, il faut s'assurer que les opérateurs appliquent bien la procédure de nettoyage où sont décrits la concentration de la solution de lavage, la température de l'eau de lavage/solution de lavage et le temps de nettoyage.

3.4.2 LE NETTOYAGE SEMI-AUTOMATIQUE

Il s'agit d'un enchainement d'opérations de nettoyage manuelles et automatiques.

Ce nettoyage permet de limiter l'intervention de l'opérateur comme la préparation de la solution détergente (réduction du risque d'accident lors de la manipulation du détergent).

Après le prélavage manuel, l'opérateur pourra démonter les pièces de l'équipement pour les installer dans le système de lavage. Il y a donc une possible manutention de pièces plus ou moins lourdes pour l'opérateur. Le meilleur exemple est le lavage en machine à laver industrielles.

3.4.3 LE NETTOYAGE AUTOMATIQUE

L'équipement est nettoyé sans démontage préalable : c'est le nettoyage en place (NEP) ou « cleaning in place » en anglais. L'opérateur n'intervient pas dans le nettoyage, il est seulement présent pour s'assurer du bon déroulement du nettoyage et vérifie les données brutes qui sont enregistrées sur un rapport papier ou une supervision.

Pour ce type de nettoyage, il faut que des installations de lavage soient présentes à l'intérieur des locaux et que des buses de nettoyage soient présentes à l'intérieur de l'équipement. Ce sont des installations lourdes et coûteuses mais elles permettent d'obtenir la meilleure reproductibilité de nettoyage et diminuent les risques pour les opérateurs.

3.5 LES DETERGENTS

Le choix du détergent doit se faire de façon rationnelle de manière à éliminer une souillure donnée sans altérer les surfaces des équipements et ne pas être une source, ni un vecteur de contamination du produit. La méthode de nettoyage doit permettre d'obtenir une propreté visuelle et une conformité aux critères d'acceptation résiduelle pour les contaminants chimiques et microbiologiques.

La définition de la détergence selon la norme NF EN ISO 862 est la suivante : « processus selon lequel les salissures (souillures) sont détachées de leur substrat et mises en solution ou en dispersion. Au sens ordinaire, la détergence a pour effet le

Première partie : la contamination et les moyens de lutte : le nettoyage

nettoyage des surfaces. Elle est la résultante de la mise en œuvre de plusieurs phénomènes physicochimiques ».

Le choix du détergent se fait en fonction de :

de la nature et de l'aspect de la souillure : la figure 6 décrit le type de détergent à utiliser en fonction de la nature de la souillure.

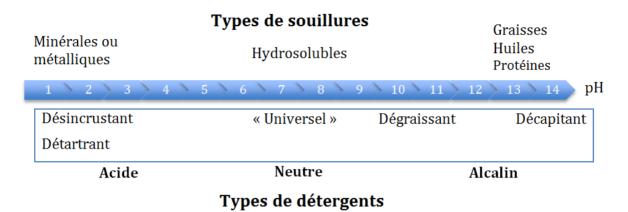


Figure 6 : Choix du détergent en fonction de la souillure 6,7

- de la **nature du support** (acier inoxydable, aluminium, silicone, plastiques, ...). La compatibilité du détergent avec les surfaces à nettoyer doit être testée pour s'assurer que le détergent n'est pas agressif vis-à-vis des surfaces. Les fabricants de détergents fournissent en général les données suffisantes mais en cas de d'absence de données, il peut être nécessaire de faire des essais de compatibilité. De plus, la nature du support va conditionner l'efficacité du nettoyage : une surface en verre sera plus facilement nettoyable qu'une surface en plastique.
- des **caractéristiques de l'eau**. L'eau joue un double rôle dans le nettoyage puisqu'elle sert d'agent de dilution et de rinçage. Le détergent doit être facilement et rapidement soluble dans l'eau mais également facilement rinçable. La dureté de l'eau peut également influencer l'efficacité du détergent.
- des **conditions de nettoyage** manuel ou automatique. Pour le nettoyage automatique, il est préférable d'utiliser un détergent non moussant car il sera plus facile de l'éliminer pendant la phase de rinçage.
- de **l'impact écologique**. Il est préférable que le détergent soit biodégradable et qu'il soit conforme à la législation sur les rejets.
- des coûts liés à la mise en œuvre du détergent qui doivent être raisonnables. La dose de détergent de la solution de lavage doit être optimale sous peine d'avoir des coûts de nettoyage importants (coût d'achat des détergents, consommation importante en eau, temps de nettoyage allongé).

Il existe de nombreuses formules détergentes mais le plus souvent, on retrouve les mêmes compositions : 80 à 95% de sels minéraux (acides ou alcalins) et 5 à 20% de composants organiques (tensioactif, séquestrant, dispersant, chélateur, enzymes, ...).^{8, 9}

Première partie : la contamination et les moyens de lutte : le nettoyage

3.6 LES DETERGENTS ALCALINS

Ce sont des produits constitués de bases ou de sels minéraux alcalins ayant un pH supérieur à 10. Le détergent modifie les caractéristiques physiques du dépôt de la souillure ce qui augmentent la solubilisation, l'hydratation du dépôt et facilite son élimination.

Il est adapté pour le nettoyage des souillures organiques notamment les matières grasses (graisses, huiles,...). Les produits les plus caustiques (pH plus proche de 14) sont utilisés pour le nettoyage automatique, des produits à pH plus proche de 10 seront préférés pour le nettoyage manuel. Les détergents alcalins les plus souvent utilisés contiennent de l'hydroxyde de sodium, de l'hydroxyde de potassium ou des carbonates de potassium.

3.7 LES DETERGENTS ACIDES

Le pH de ces détergents est inférieur à 4. Ils sont utilisés pour le nettoyage des souillures de nature minérale. Ils agissent en dissolvant les dépôts minéraux. En fonction de la concentration utilisée, ces détergents peuvent être plus ou moins corrosifs. Il faut donc des équipements de protection individuels adaptés pour protéger les opérateurs. Ils contiennent le plus souvent de l'acide phosphorique, de l'acide nitrique ou de l'acide chlorhydrique dilué.

3.8 LES TENSIOACTIFS

On distingue les tensioactifs anioniques, cationiques et amphotères et les tensioactifs « non ioniques » qui ne s'ionisent pas dans l'eau.

Ce sont des structures amphiphiles avec une partie hydrophile et une partie lipophile. L'addition de ces tensioactifs dans les solutions détergentes permet de diminuer la tension superficielle de l'eau en créant des structures micellaires autour de la souillure.

Ce sont des composants qui apportent à l'agent nettoyant toutes ces propriétés détergentes : mouillage, le mécanisme de décollement de la souillure et mécanisme d'anti-redéposition.

3.9 LES SEQUESTRANTS OU LES CHELATANTS

Ils sont ajoutés dans les solutions détergentes pour éviter la formation des dépôts minéraux.

Ils sont utiles dans les régions où l'eau est dure et chargée en minéraux. Ils améliorent la qualité de l'eau ce qui rend le détergent plus efficace. En effet, un détergent a une meilleure action pour une eau avec un titre hydrotimétrique (dureté) compris entre 5 et 15 (valeur optimale étant de 8°Th).

Les plus souvent utilisés sont l'EDTA Ethylène Diamine Tétracétique et les phosphonates. 10

DEUXIEME PARTIE : LA VALIDATION DE NETTOYAGE

Deuxième partie : la validation de nettoyage

Afin de préparer au mieux la validation de nettoyage, les procédures de nettoyages doivent être construites de façon à prendre en considération tous les paramètres indispensables à la réussite de la validation.

Elles doivent être construites selon le schéma de la figure 7.

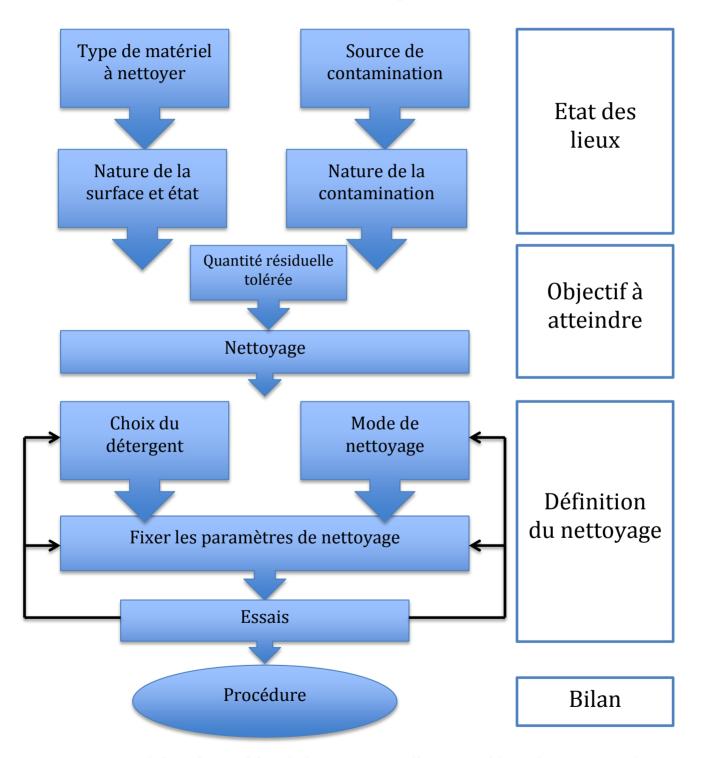


Figure 7 : Schéma de synthèse de la conception d'une procédure de nettoyage 6

Deuxième partie : la validation de nettoyage

La validation de nettoyage est la démonstration de l'efficacité des méthodes de nettoyage pour permettre de réduire à un niveau acceptable tous les résidus de contaminants. La validation inclus le procédé de nettoyage des équipements utilisés pour la fabrication des médicaments mais également les temps de stockage propre des équipements pour vérifier l'absence de prolifération microbienne.

La validation est une exigence réglementaire mais elle doit être également une démarche volontaire de l'industrie pour garantir la qualité, la sécurité et la maîtrise des procédés industriels. Un nettoyage efficace est la clé de l'assurance de la qualité du produit. Un nettoyage inefficace peut conduire à un produit frelaté par du produit du lot précédent, de l'agent de nettoyage ou par d'autres matières étrangères introduites ou générées par le procédé de nettoyage. Quelle que soit la source de la contamination ou la configuration de l'installation, il est nécessaire de veiller à ce que la procédure de nettoyage puisse faire face aux exigences de la tâche. La validation de nettoyage est le moyen de confirmer la reproductibilité et l'efficacité d'une procédure de nettoyage.

La démarche suivie pour la validation de nettoyage est principalement régie par le risque pour le patient. Cette démarche ne doit pas être perçues comme une contrainte pour répondre aux exigences des inspecteurs de l'ANSM, de la FDA ou autres, mais elle doit être pensée et réfléchie de façon à n'omettre aucuns paramètres cruciaux.

Il faut donc réfléchir à sa stratégie de validation de nettoyage avant de s'y lancer.

Les principales étapes sont :

- la définition d'une politique de validation de nettoyage
- l'établissement des prérequis indispensable à la validation de nettoyage
- le développement de la démarche à suivre pour la validation de nettoyage
- la mise en place du système documentaire

Deuxième partie : la validation de nettoyage

1 LA POLITIQUE DE VALIDATION DE NETTOYAGE

1.1 CONTEXTE REGLEMENTAIRE

Les BPF exigent que les opérations de nettoyage soient « validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées. 12

Du côté de la FDA, elle a rédigé en 1993 un guide à l'usage des inspecteurs spécifique à la validation de nettoyage et qui précise les grandes lignes de la démarche.¹¹

La validation de nettoyage est considérée comme un point critique et fait presque systématiquement l'objet des questions lors d'audits par des clients ou d'inspections par des agences européennes ou américaines.

1.2 CONTEXTE QUALITE

Le concept de la validation est de prouver qu'un procédé fonctionne conformément aux attentes. En complément de la validation, il ne faut pas oublier la qualification de tout le matériel pour prouver qu'il est installé et fonctionne de façon reproductible. L'ensemble des étapes de qualification et validation sont les piliers de l'assurance de la qualité du médicament.

Il existe 3 types de validation 12:

- la validation prospective: c'est la validation qui est préconisée par les référentiels réglementaires. Elle est réalisée avant la production de routine des médicaments destinés à leur mise sur le marché. Elle est effectuée lorsque le procédé de fabrication a été modifié et que ces modifications peuvent influer sur les caractéristiques finales du produit.
- La validation rétrospective ou validation sur l'historique : la validation du procédé de fabrication se fait à partir des données relatives à la fabrication, aux essais et aux contrôles de lots qui ont été réalisés. Dans cette situation, le produit est commercialisé. Pour réaliser une telle validation, les données doivent être suffisamment nombreuses et représentatives des lots fabriqués pour être pertinentes. Cette validation est applicable pour les procédés de fabrication mais n'est pas applicable à la validation des procédés de nettoyage.
- La validation simultanée (concourante ou concomitante) : c'est une validation qui se déroule pendant la production de routine de produits qui sont destinés à être mis sur le marché. Pour la plupart des cas, c'est dans cette situation qu'est réalisée la validation de nettoyage. En effet, les procédures de nettoyage sont déjà existantes mais pas encore validées lors de la réalisation des essais de validation de nettoyage.

Deuxième partie : la validation de nettoyage

1.3 CHOIX DE LA POLITIQUE

Sur les sites pharmaceutiques multi-produits, comme c'est le cas pour la plupart des industries, le matériel est parfois dédié à certains produits mais en majorité il est non dédié.

Dans ce dernier cas, il faut donc faire un choix en termes de stratégie de validation pour organiser la production en fonction de la validation de nettoyage.

Il existe plusieurs choix de stratégies en fonction des entreprises et de leur cadence de production :

- déroulement de la stratégie de validation de nettoyage sur les étapes du procédé présentant le plus de risque pour la qualité du produit fini. La stratégie est de commencer par l'étape critique du procédé de fabrication et valider successivement les étapes les moins critiques par la suite.
- déroulement de la stratégie de validation de nettoyage des équipements et du matériel les uns indépendamment des autres (centrale des pesées, ligne de granulation, presses, ...).
- déroulement de la stratégie de validation par une méthode de groupage des équipements grâce à une analyse matricielle permettant de simplifier la validation.

La méthode de groupage est très utilisée dans l'industrie pharmaceutique. C'est un outil puissant qui permet de diminuer le nombre d'essais de validation en groupant certains produits ou certains équipements. Il existe donc deux grands types de groupage : le groupage matériel et le groupage produit. La base du groupage est d'utiliser le concept « worst-case » ou pire des cas.

1.4 LES ACTEURS DE LA VALIDATION

La validation de nettoyage est un processus transverse au sein du site industriel. Il doit impliquer l'ensemble des départements et services qui doivent être engagés depuis la conception jusqu'à la réalisation des essais de validation.

Les principaux services impliqués sont l'assurance qualité, la production, le service de qualification/validation et le laboratoire de contrôle analytique et microbiologique. A ces services, il faut rajouter l'implication de la maintenance et de la logistique.

L'assurance qualité tient un rôle central car elle se charge d'approuver toute la documentation nécessaire à la validation de nettoyage : modes opératoires de nettoyage, protocoles et rapports de la validation de nettoyage.

La **production** possède les équipements et s'occupe de leur fonctionnement. Du responsable de production à l'opérateur, toute l'unité de production est impliquée dans la validation de nettoyage. Elle doit veiller à la formation des opérateurs de production aux procédures de nettoyage, au respect des procédures, à la réalisation du nettoyage et à l'inspection visuelle après chaque nettoyage. La production s'occupe également de la rédaction des modes opératoires de nettoyage des équipements et du matériel.

Deuxième partie : la validation de nettoyage

Le **service de qualification/validation** s'occupe comme son nom l'indique de la réalisation des qualifications des équipements du site et de la validation des procédés de fabrication et de nettoyage. Son rôle est de rédiger les protocoles et les rapports en lien avec la validation de nettoyage. Il s'assure de l'état qualifié des équipements avant la réalisation de la validation de nettoyage.

Le **laboratoire de contrôle** analytique et microbiologique s'occupe de valider les méthodes de prélèvements et d'analyser des échantillons. Il participe à la rédaction des rapports de validation en compilant les données analytiques conformément aux protocoles d'analyses.

Le **service HSE** va également être impliqué pour vérifier que tous les moyens sont mis en œuvre pour ne pas soumettre les opérateurs de nettoyage à des risques sécurité Lors des démontages et lavages des pièces des équipements, l'ergonomie du poste de travail doit être adaptée. De même, ils sont en charge de s'assurer de la disponibilité des EPI nécessaires.

A cela, il faut ajouter la **maintenance** qui apporte son soutien à la production en s'occupant du maintien en bon état des équipements de nettoyage.

La **logistique** est aussi impliquée dans la validation de nettoyage : il faut organiser les plannings de production pour réaliser la validation de nettoyage en fonction des délais fixés dans le plan de validation. Il faut donc que la validation de nettoyage n'impacte pas négativement engagements pris pour mettre les produits sur le marché.

2 PREREQUIS A LA VALIDATION DE NETTOYAGE 17

2.1 RECETTES DE NETTOYAGE

L'exercice de la validation ne peut débuter qu'à la condition que les recettes de nettoyage soient définies en prérequis.

L'établissement d'une recette de nettoyage commence par des essais à l'échelle du laboratoire. Par des tests en laboratoire, on détermine également la nettoyabilité des produits, c'est-à-dire leur facilité ou leur difficulté à être éliminer d'une surface en pouvant tester plusieurs concentrations de détergents.

A partir de ces essais, des tests de recettes de nettoyage peuvent être réalisés sur des équipements pilotes. Ensuite, une ou plusieurs recettes de nettoyage sont testées sur les équipements de production. Cette étape permet de mettre au point la méthode de nettoyage et de l'optimiser au maximum. Le personnel de production doit être impliqué dans la rédaction de la méthode de nettoyage. Il faut utiliser l'expérience du terrain et la connaissance des opérateurs qui ont l'habitude de réaliser le nettoyage pour établir la recette de nettoyage.

Une fois la recette de nettoyage définie, elle pourra alors être validée. Il faut savoir qu'une fois que la recette de nettoyage est validée, il n'est plus possible de modifier les paramètres sans passer par une étape de revalidation qui est encadrée par une demande de changement. Il faut donc prendre le temps de définir la recette et ne pas se précipiter. Il est même possible de réaliser des nettoyages dits « à blanc » avant ceux de validation. Ces essais serviront de justification au choix des paramètres des recettes de

Deuxième partie : la validation de nettoyage

nettoyage. Lors de ces nettoyages, des prélèvements de vérification sont réalisés pour libérer les équipements et s'assurer de l'absence d'impact sur la qualité du produit fini.

2.2 PROCEDURE DE NETTOYAGE

Une fois la recette de nettoyage déterminée, il faut rédiger la procédure de nettoyage. La procédure inclut la recette de nettoyage définie précédemment Elle constitue le point clé de la validation de nettoyage car c'est à partir de ce document que la validation est réalisée.

Avant de débuter la validation, une revue de cette procédure doit impérativement être faite. En effet, il faut avoir à l'esprit que la validation de nettoyage s'appuie sur la procédure de nettoyage pour démontrer que le nettoyage est suffisant et efficace. Il faut donc s'assurer que la procédure de nettoyage est assez précise et complète. Il faut notamment avoir le détail des temps de nettoyage, la quantité et le dosage de la solution nettoyante à utiliser et les températures de lavage.

Dans le cas de procédure de lavage manuel, il est possible au préalable de la validation, d'aller réaliser un audit sur les pratiques de lavage. Cet audit permet d'observer les opérateurs dans leur façon de travail et de mettre en évidence les différences d'application des procédures. Tout ceci est réalisé dans le but de s'assurer avant la validation, d'avoir la meilleure reproductibilité possible quel que soit la personne qui réalise le nettoyage.

Avant la validation de nettoyage, les opérateurs peuvent également être sensibilisés à la bonne application des procédures, que ce soit pour le nettoyage ou pour la vérification visuelle de l'équipement après nettoyage : la signification du critère « visuellement propre » doit être le même pour tous les opérateurs pour éviter des anomalies.

2.3 METHODES ANALYTIQUES

Les méthodes analytiques pour la recherche des résidus chimiques (principe actif, agent de nettoyage, produits de dégradation) devront être validées, de même que les méthodes de prélèvements (par eaux de rinçage ou par écouvillonnage).

Cette validation doit permettre de s'assurer de la fiabilité les résultats des analyses.

Les paramètres des méthodes à valider sont les suivants :

- Linéarité
- Spécificité (pour les méthodes spécifiques)
- Exactitude
- Limite de détection
- Limite de quantification
- Répétabilité
- Taux de recouvrement/d'extraction
- Stabilité des solutions

Deuxième partie : la validation de nettoyage

La plupart du temps, les méthodes analytiques ne sont pas développées pour la validation de nettoyage mais sont déjà existantes sur le site pour contrôler les produits finis (dosage des principes actifs, des impuretés). Il faut cependant s'assurer que les limites de détection et de quantification de la méthode analytique choisie pour la recherche des traces résiduelles de principes actifs et détergents sont en adéquation avec les critères d'acceptation calculés avec les formules du millième, 10 ppm et NOEL.

La valeur du critère d'acceptation ne doit en aucun cas être ajustée par rapport aux paramètres de la méthode. Le choix de la méthode analytique doit se faire en fonction de la sensibilité de celle-ci et de la quantité maximale de produit toléré après le nettoyage.

2.4 FORMATION

Les personnes participant aux opérations de nettoyage et de validation de nettoyage doivent être formées aux actions qu'ils vont avoir à mener. Il faut donc que le personnel soit formé aux procédures de nettoyage ainsi qu'à l'utilisation des équipements de nettoyage. L'habilitation du personnel doit être documentée et enregistrée en interne. Concernant le nettoyage manuel, la formation doit être renouvelée régulièrement pour garantir la répétabilité de la méthode de nettoyage et permettre de diminuer la variabilité entre les opérateurs.

Les personnes en charge des prélèvements et des analyses physicochimiques et microbiologiques doivent également être formées aux techniques de prélèvements (notamment à la technique d'écouvillonnage) ainsi qu'aux techniques d'analyses.

Enfin, le critère visuel étant le premier critère à satisfaire en validation de nettoyage, il faut former le personnel à l'inspection visuel des équipements.

2.5 EQUIPEMENTS, PRODUITS ET MATERIEL DE NETTOYAGE

L'ensemble des équipements doit être qualifié avant la validation de nettoyage. Si l'équipement n'est pas qualifié, la validation de nettoyage ne pourra pas être déroulée car c'est un prérequis qui est obligatoire au bon déroulement des essais.

Le matériel et les agents de nettoyage doivent être adaptés au nettoyage de l'équipement et ne doivent pas être une des causes de l'altération ou de la contamination de l'équipement. Ils doivent donc être procédurés.

Le matériel de nettoyage est sélectionné en fonction du niveau de risque pris pour le produit et l'environnement. Chaque outil de nettoyage doit être identifié (par exemple lingettes blanches non tissées jetables, écouvillons, balais télescopiques, ...). Certains outils de nettoyage doivent être qualifiés pour s'assurer qu'ils ne relarguent pas des impuretés qui seraient une source de contamination particulaires pour les prochains lots fabriqués dans les équipements (poussières laissées par une lingette de nettoyage par exemple).

Concernant les agents de nettoyage, les fournisseurs doivent être agréés par l'entreprise au regard de leur système d'assurance de la qualité qui doit être certifié. Pour cela, les fournisseurs doivent être audités.

Deuxième partie : la validation de nettoyage

L'entreprise doit mettre en place un dossier technique qui prendra en compte :

- La fiche technique du produit avec la composition qualitative du produit et un certificat d'analyse
- Le mode d'emploi et la dose d'utilisation du produit recommandée par le fournisseur
- La fiche de données de sécurité
- La formule de la solution du détergent le cas échéant
- Les résultats des tests d'efficacité

Les fournisseurs d'agents et d'outils de nettoyage doivent être capables de garantir la qualité constante de leurs produits et notamment une fixité de la formule des agents de nettoyage.

2.6 CRITERES D'ACCEPTATION

Les critères d'acceptation doivent être définis au préalable de la validation de nettoyage. Ils doivent être en adéquation avec le risque encouru. Ces limites doivent être logiques, pratiques, réalisables et vérifiables.

Il faudra décider si le critère d'acceptation s'applique à un seul équipement ou s'il s'applique à un ensemble d'équipements communs à la fabrication de différents produits.

Pour déterminer les critères, il faut prendre en compte :

- la contamination du produit précédent : sa nature, sa dose thérapeutique, sa toxicité (pour les détergents),
- l'équipement : la surface du train d'équipement en contact avec le produit,
- le lot suivant : taille de lot et nombre d'unité de prise journalière maximale.

Chaque industriel peut fixer librement la valeur des limites maximales résiduelles tolérables, elle doit cependant être déterminée de manière scientifique et être documentée.

Le « Guide to inspections of validation cleaning processes » propose quelques critères qui sont le critère du millième et le critère du 10 ppm.

2.6.1 CARACTERE VISUELLE PROPRE

Le premier critère d'acceptation est le critère visuel : l'équipement doit être propre et sec après le nettoyage. Dans le cas des produits dégageant une odeur forte (produit à base d'extrait de plantes, par exemple), l'équipement ne doit pas dégager d'odeur particulière.

Si ces critères ne sont pas remplis, aucun prélèvement pour analyses de validation de nettoyage ne pourra être effectué.

Deuxième partie : la validation de nettoyage

2.6.2 REGLE DU MILLIEME

Le principe de cette règle est que le produit suivant (produit B) le nettoyage ne doit pas être contaminé au-delà de 1/1000 de sa dose thérapeutique par le produit précédent (produit A).

La formule de calcul est donc la suivante :

$$CA\left(mg/cm^{2}\right) = \frac{Dose\ th\'{e}rapeutique\ de\ A\ (mg)x\ FEx\ \frac{Nombre\ d'unit\'{e}s\ de\ B\ par\ lot}{Nombre\ de\ prises\ journali\`{e}res\ de\ B}}{Surface\ de\ l'\'{e}quipement\ commune\ \grave{a}\ A\ et\ B\ (cm^{2})}$$

FE : facteur empirique, dont la valeur est fonction de la forme galénique du produit :

- pour les formes liquides : FE = 0.01
- pour les formes destinées à la voie orale : FE = 0,001
- pour les formes destinées à la voie cutanée : FE = 0,0001

2.6.3 REGLE DU 10 PPM

Le principe de cette règle est que l'on ne doit pas retrouver plus de 10 parties du produit précédent (produit A) dans 1 million de parties du produit suivant (produit B).

Par exemple, on ne pourra pas retrouver plus de 10 mg du produit A dans un kilogramme du produit B.

La formule est la suivante :

$$CA(mg/cm^2) = \frac{10 \text{ x taille de lot du produit suivant (kg)}}{surface \text{ de l'équipement commun à A et B}}$$

En plus de ces formules de calculs empiriques, d'autres formules peuvent être utilisées. C'est la méthode de calcul de la MACO (Maximum Allowable Carryover), prenant en compte la posologie des produits, les formes pharmaceutiques, les tailles de lot et les données toxicologiques.

2.6.4 CALCUL SELON LA DOSE LETALE 50%

Cette méthode de calcul est utilisée pour les calculs des résidus de matières premières, produits intermédiaires et les agents de nettoyage.

La méthode de calcul se divise en deux étapes :

La première étape consiste à calculer le niveau acceptable administré par jour, l'ADI (Acceptable Daily Intake).

$$NOEL = DL50 \times 0,0005$$

 $ADI = NOEL \times Sf$

Deuxième partie : la validation de nettoyage

Où:

NOEL est la No Observed Effect Dose, soit le niveau où aucun effet n'est observé (en g/kg de poids corporel/jour)

DL50 est la dose létale pour 50% de la population, exprimée en g/kg en poids corporel

ADI est l'Acceptable Daily Intake, soit le niveau acceptable administré par jour (en g/kg de poids corporel/jour)

Sf est le facteur de sécurité (voir précédemment)

A partir de ces calculs, il est possible de calculer la MACO :

$$MACO = \frac{ADI \times 70 \times BS}{Dl \times S}$$

0ù:

70 kg représente le poids moyen d'un être humain

Bs représente la plus petite taille de lot de tous les produits étudiés (en kg ou L)

Dl est la plus grande dose de produit B fabriqué dans ce matériel (g ou ml/jour)

S est la surface de l'équipement commun à A et B

Cette méthode est utilisée pour les calculs des résidus de matières premières, produits intermédiaires et les agents de nettoyage.

2.6.5 CHOIX DU CRITERE D'ACCEPTATION

Les limites résiduelles maximales résiduelles doivent être déterminées par au minimum deux méthodes de calcul. Sachant que chaque formule de calcul donne un résultat différent, ce sera le seuil le plus restrictif qui sera choisi.

Quand la sensibilité de la méthode analytique n'est pas suffisante par rapport au résultat du calcul du critère d'acceptation, certains industriels choisissent le seuil de quantification comme limite. Cette approche n'est pas acceptée car la méthode analytique doit être choisie et elle doit s'adapter à la valeur du critère d'acceptation.

S'il n'est pas possible d'optimiser la méthode analytique, il sera possible d'utiliser une méthode non spécifique (par exemple la méthode du COT).

2.7 METROLOGIE

Sur la base d'une analyse de criticité appliquée aux fonctions/composants du système de nettoyage, tous les éléments servant aux contrôles ou aux mesures identifiés comme « critiques » vont être identifiés. Ils devront être mis sous contrôle métrologique et intégrés dans le plan de métrologie avant de commencer la validation du procédé de nettoyage.

Deuxième partie : la validation de nettoyage

2.8 MAINTENANCE

Le système de nettoyage (et plus particulièrement le système de dosage de l'agent de nettoyage) doit être intégré dans le plan de maintenance des équipements du site. Les fréquences de maintenance sont définies en fonction de l'installation (retour d'expérience, recommandations du fournisseur, ...) et de l'utilisation de l'équipement et de l'utilisation ou non d'un agent de nettoyage. En effet, l'usage de certains agents de nettoyage agressifs pour les installations implique des intervalles de maintenances fréquentes.

2.9 EQUIPEMENTS

Toutes les utilités utilisées par les procédés de nettoyage doivent être qualifiées et validées : boucle d'eau, air comprimé process, vapeur propre, ...

Le système de nettoyage en place doit avoir le statut qualifié. Les étapes de qualification sont décrites dans le paragraphe suivant.

Avant de débuter la validation du procédé de nettoyage, toutes les non-conformités survenues durant les étapes de qualification/validation du système de nettoyage en place et des utilités doivent être clôturées.

3 QUALIFICATION D'UN SYSTEME DE NETTOYAGE EN PLACE

Selon les BPF, la qualification des équipements a pour objectif d'apporter la preuve documentée que le système a été construit et fonctionne conformément à des spécifications approuvées par l'utilisateur.

3.1 CAHIER DES CHARGES

Le cahier des charges inclut les spécifications du besoin utilisateur. On retrouve une description du projet ainsi que la fonctionnalité du système.

La définition du cahier des charges et la description des besoins utilisateurs sont très importantes car ce sont sur ces spécifications que sera basé l'exercice de qualification.

Pour faciliter l'analyse de nos spécifications par l'équipementier, il peut-être conseillé de séparer les exigences en différentes catégories :

3.1.1 LES SPECIFICATIONS D'INSTALLATION

Dans cette catégorie, il est important de décrire avec précision les exigences en termes de conception (dimension de l'équipement, matériaux, rugosité, traçabilité des matériaux, ...), de spécifications documentaires (plan, instruction de montage, langue, ...) ou autre (ergonomie, réglementaire, sécurité, ...)

3.1.2 LES SPECIFICATIONS OPERATIONNELLES

Ce sont tous les paramètres opérationnels souhaités pour l'équipement : paramètres de fonctionnement, de pilotage, de contrôle, alarmes et défauts, ...

Deuxième partie : la validation de nettoyage

3.1.3 LES SPECIFICATIONS DE PERFORMANCE

Ce sont les performances attendues en routine de l'équipement/du système de nettoyage en place : performance des têtes de lavage, temps de nettoyage, ...

3.2 ANALYSE DE CRITICITE FONCTIONS/COMPOSANTS

Afin de définir les tests à réaliser durant les étapes de commissioning (FAT, SAT) et de qualification (QI, QO, QP), il faut identifier les fonctions et les composants critiques du système de nettoyage en place.

Pour cela, l'équipement est découpé en fonction puis pour chaque fonction, on identifie les composants. Pour cela, il faut s'aider du plan du système.

3.3 QUALIFICATION DE CONCEPTION (DESIGN CONCEPTION : DQ)

La conformité de la conception aux BPF doit être démontrée et documentée.

La qualification de conception est la comparaison documentée de la conception de l'équipement versus l'URS et/ou les spécifications techniques afin de garantir que tous les éléments identifiés comme nécessaires sont effectivement pris en compte dans la conception de l'équipement.

Cette phase est une étape clé du processus d'ingénierie et servant à la construction de l'équipement.

3.4 FACTORY ACCEPTANCE TEST (FAT)

A l'issue de l'étape de la construction, des tests à réception usine (FAT) peuvent être réalisés.

Les réceptions en usine s'appliquent en général aux systèmes mécaniques complexes ou sensibles, aux systèmes automatisés ou aux logiciels et sont réalisables dès qu'une partie de l'équipement est construite ou assemblée chez le fournisseur.

Ces tests permettent un contrôle précoce de la conformité des organes et/ou des fonctionnalités. Pour un système de nettoyage en place (en général non standard), ces tests permettent de limiter les risques de non-conformité lors des étapes de qualification. Ainsi, il peut être intéressant de dérouler le maximum de tests à cette étape.

La conclusion de ces tests permet la recevabilité de l'équipement. L'acceptation des conclusions de ces tests autorisera, ou non, la livraison sur site.

Si les tests de FAT ont été réalisés selon les mêmes règles et avec le même formalisme que pour des tests de qualification, leurs résultats pourront, pour certaines fonctions ou certains organes, être pris en compte pour la qualification (QI et QO) de certains organes difficilement contrôlables après montage et pour lesquels l'assurance est donnée que la livraison et l'installation sur site n'ont pas d'impact sur le résultat du test.

Il est très important de ne pas laisser le fournisseur réaliser seul les tests. Par ailleurs, les tests à réaliser doivent être revus et validés par l'utilisateur.

Deuxième partie : la validation de nettoyage

3.5 SITE ACCEPTANCE TEST (SAT)

Les tests de réception sur site (SAT) peuvent être réalisés par les équipes d'ingénierie du site et le constructeur.

Ils permettent de contrôler le respect des règles d'installation, de mise en service et de réaliser les ajustements techniques. Le système est installé sur le site et son fonctionnement est testé pour s'assurer qu'il est conforme aux spécifications approuvées.

Dans les mêmes conditions que décrites ci-dessus dans les FAT, ils pourront être pris en compte pour la qualification du système.

3.6 QUALIFICATION D'INSTALLATION (QI)

La qualification d'installation (QI) est la preuve documentée qu'après leur installation, tous les systèmes et leur environnement sont conformes aux recommandations des fabricants, ainsi qu'aux spécifications de conception approuvées et aux exigences réglementaires.

La QI consiste à vérifier :

- la présence, la conformité et l'identification de l'équipement, de ses composants et de ses connexions aux énergies et fluides selon leurs définitions approuvées;
- la présence de la documentation (schémas, plans, instructions opératoires du fournisseur, exigences en matière d'entretien du fournisseur, ...);
- la documentation métrologique (certificats d'étalonnage, ...);
- les matériels de construction (certificats matières, ...).

3.7 QUALIFICATION OPERATIONNELLE (QO)

La qualification opérationnelle est la preuve documentée que le système accomplit sa tâche conformément aux spécifications du fabricant (y compris les spécifications fonctionnelles), ainsi qu'aux exigences approuvées du procédé, pour toutes les plages et tous les modes de fonctionnement prévus du procédé.

La qualification opérationnelle consiste à tester de manière unitaire, puis en mode simultané toutes les fonctions critiques. Cette étape est réalisée par des tests dynamiques qui peuvent être réalisés à vide ou pour certains à l'aide d'un factice (exemple : eau).

Les tests Q0 consistent à vérifier notamment :

- le fonctionnement conforme des fonctions sur toutes les plages et sous fonctions critiques
- le fonctionnement des alarmes et des sécurités à impact qualité
- les interfaces

Deuxième partie : la validation de nettoyage

3.8 QUALIFICATION DE PERFORMANCE

Cette étape vise à démontrer que l'application du procédé tel qu'attendu (combinaison des éléments critiques et paramètres standard du procédé) délivrera un produit répondant à toutes les spécifications qualité ainsi que tous les autres besoins utilisateurs identifiés dans l'URS.

La qualification de performance évalue la maîtrise des performances de l'équipement dans le temps une fois connecté aux autres systèmes dans les conditions normales d'utilisation. 3 exécutions sont nécessaires pour démontrer la performance des équipements.

Des prérequis à l'exécution de la QP doivent être testés afin de vérifier que les procédures d'utilisation dont la maintenance de premier niveau, de nettoyage ainsi que la formation des opérateurs sont effectives.

La QP peut se faire sur des lots d'essai qui seront détruits après fabrication ou bien sur des lots commerciaux dont la libération sera dépendante de l'approbation du rapport de qualification de performance.

Un rapport résumé de qualification sera rédigé à l'issue des phases de qualification et répondra point par point au plan de qualification et à l'URS par le biais de la matrice de traçabilité.

Le schéma ci-dessous présente un résumé des différentes phases de la qualification et leur but (cycle en V) ainsi que la responsabilité des différents acteurs impliqués dans le processus de qualification.

Deuxième partie : la validation de nettoyage

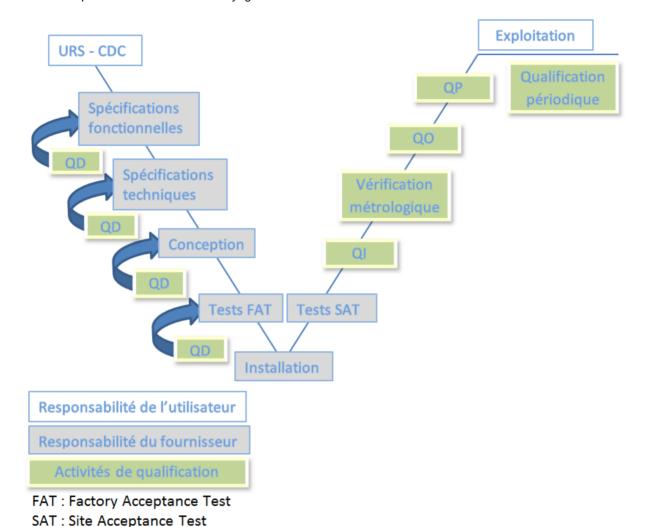


Figure 8 : Schéma des étapes de qualification d'un équipement 18

Une fois que les équipements sont qualifiés, que les procédures sont approuvées et que le personnel est formé, la validation de nettoyage peut débuter.

4 DEROULEMENT DE LA VALIDATION 13

Rappelons que l'objectif de la validation de nettoyage est la démonstration que le procédé de nettoyage a été efficace et reproductible pour satisfaire le(s) critère(s) d'acceptation (dont la formule de calcul a été détaillée précédemment). Pour cela, classiquement, la validation de nettoyage est réalisée sur 3 essais consécutifs.

Ce nombre de trois essais est entré dans la routine de validation mais les réflexions actuelles sur la validation de nettoyage tendent à laisser penser que ce nombre de trois ne serait pas pertinent.

En effet, la révision de l'annexe 15 des GMP européennes¹⁹ introduit la notion d'évaluation des risques pour définir le nombre d'essais de validation approprié. Ainsi, ce nombre de « trois essais consécutifs » demandé dans les BPF n'est plus demandé clairement dans cette nouvelle version.

Deuxième partie : la validation de nettoyage

Pour garantir le bon déroulement de la validation de nettoyage, il faut définir une stratégie de validation reposant sur la politique choisie par l'entreprise.

Comme nous l'avons vu précédemment, la stratégie est différente en fonction du site de production.

Sur les sites produisant un seul produit, il est possible de réaliser un groupage entre les équipements pour réduire l'effort de la validation de nettoyage : seuls les équipements définis comme les plus critiques pour le nettoyage feront l'objet de la validation de nettoyage. Cette validation couvrira le nettoyage des équipements les moins critiques.

Sur les sites multi-produits, si les équipements ne sont pas dédiés, alors la rationalisation de l'effort de validation est possible en utilisant une méthode de groupage : cela permet de diminuer le nombre des essais de validation. Pour cela, il faut créer une matrice de groupage équipement(s)/produit(s).

4.1 MATRICE DE GROUPAGE PRODUIT(S)/EQUIPEMENT(S)

L'approche matricielle permet d'identifier les conditions les plus critiques c'est-à-dire où le nettoyage est le plus difficile. Pour cela, il faut créer une matrice regroupant les produits à nettoyer et les équipements mis en jeu dans la fabrication des produits et déterminer le « worst-case » produit qui subira l'effort de la validation de nettoyage.

4.1.1 DETERMINATION DU PRODUIT « WORST-CASE »

Pour mettre au point la méthode de groupage, il faut créer un tableau récapitulatif de tous les produits fabriqués sur le site avec les critères suivants afin de déterminer le produit « worst-case »:

- Toxicité des principes actifs (DL50)
- Solubilité des principes actifs
- Nettoyabilité des principes actifs

4.1.1.1 GRILLES DE COTATION

Pour chaque critère, une grille de cotation est construite pour classer les produits selon un score de criticité : toxicité, solubilité et nettoyabilité.

TOXICITE:

Une classification des produits actifs par toxicité (définie par la dose létale 50 chez le rat) est réalisée comme décrit ci-dessous.

DL 50 (mg/kg)	Note de criticité
> 3000	1
Entre 2000 et 2999	2
Entre 1000 et 1999	3
< 1000	4

Tableau 1 : Grille de cotation de la toxicité des principes actifs

Deuxième partie : la validation de nettoyage

SOLUBILITE AQUEUSE:

La solubilité aqueuse est cotée comme décrit ci-dessous.

Descriptif	Note de criticité	Solubilité
Très facilement soluble à soluble	1	> 1 000 mg/ml
Soluble à assez soluble	2	1 - 999 mg/ml
Peu à très peu soluble	3	0,1 - 0,99 mg/ml
Pratiquement insoluble	4	< 0,1 mg/ml

Tableau 2 : Grille de cotation de la solubilité aqueuse des principes actifs

NETTOYABILITE:

Une classification des principes actifs par difficulté de nettoyage (facilité d'élimination par rapport à la méthode choisie) et selon l'expérience acquise.

La nettoyabilité est cotée comme décrit ci-dessous.

Descriptif	Note de criticité	Nettoyabilité
Visuellement propre après nettoyage à l'eau sanitaire sans frotter	1	Très facile
Visuellement propre après nettoyage à l'eau sanitaire en frottant	2	Facile
Visuellement propre après nettoyage au détergent en frottant	3	Difficile
Visuellement sale après nettoyage au détergent en frottant	4	Très difficile

Tableau 3 : Grille de cotation de la nettoyabilité des principes actifs

A partir de ces informations, les produits sont évalués et classifiés du moins critique au plus critique. Le produit des trois notes donne la note globale au principe actif.

La valeur la plus élevée pour un équipement ou une méthode de nettoyage indique le principe actif appelé « worst-case » (donc le produit) devant supporter la validation.

Deuxième partie : la validation de nettoyage

Principe actif	Toxicité DL 50 (mg/kg)	Note toxicité	Solubilité aqueuse (mg/ml)	Note solubilité aqueuse	Nettoyabilité	Note nettoyabilité	Note globale
A	2000	2	2000	1	Facile	2	4
В	1470	3	13	2	Facile	2	12
С	1980	3	770	2	Facile	2	12
D	1087	3	5	2	Facile	2	12
Е	325	4	0,2	3	Facile	2	24

<u>Tableau 4 : Récapitulatif des caractéristiques des différents produits</u>

Ce tableau permettra ensuite de réaliser un classement par criticité des produits. En cas d'égalité, le produit ayant la DL50 la plus élevée sera choisi en priorité, vient ensuite le critère de nettoyabilité puis la solubilité aqueuse.

	Principe actif	Note globale
1	Е	24
2	D	12
3	В	12
4	С	12
5	A	4

Tableau 5: Classification des principes actifs

4.1.2 CONSTRUCTION DE LA MATRICE PRODUITS/EQUIPEMENT(S)

Pour construire cette matrice, on prend en compte tous les équipements utilisés pour fabriquer et conditionner les produits fabriqués sur le site de production.

Ces équipements, en contact avec le produit ou un des composants, sont listés dans le tableau.

Pour simplifier la construction, il est possible de considérer que tous les produits peuvent être comprimés sur une même presse en considérant la surface la plus élevée parmi les presses disponibles sur le site ; de même pour les lignes de conditionnement.

Cette stratégie de groupage des produits doit rester simple à réaliser. Il faut bien s'assurer que le groupage des produits est possible, c'est-à-dire que pour un équipement donné, il n'existe qu'une procédure de nettoyage pour tous les produits. Si ce n'est pas le cas, c'est-à-dire qu'il existe plusieurs méthodes de nettoyage pour un équipement donné, il faut définir un produit worst-case pour chaque méthode de nettoyage existante.

Deuxième partie : la validation de nettoyage

De plus, s'il n'est pas possible d'obtenir toutes les données nécessaires au scoring de certains produits ou bien qu'il est difficile de définir un produit « worst-case », il est préférable de réaliser la validation de nettoyage sur chacun des produits.

Cela donne le tableau ci-après.

Systèmes	Produits	Recette de nettoyage	Validation couverte par /
	A		Couvert par B
	В	N°1	
Centrale des pesées	С		Couvert par B
	D	N°2	Couvert par E
	Е	11 2	
Cuve 50L	С	N°5	Couvert par produit A cuve 300L
Cuve 250L	С	N°1	Couvert par produit A cuve 300L
Cuve 300L	B (solution de granulation : EPU)	N°1	Couvert par produit A cuve 300L
	В	N°1	Couvert par produit A cuve 300L

Tableau 6: Matrice équipements-produits

4.1.3 AVANTAGES ET INCONVENIENTS D'UNE METHODE DE GROUPAGE 9

Voici un tableau récapitulatif présentant les avantages et les inconvénients de la méthode de groupage pour réaliser la validation de nettoyage.

Avantages	Inconvénients
Réduit le nombre d'essais à réaliser lors des validations	Risque de surnettoyage des produits non worst-case
Meilleure connaissance des procédés du site (la méthodologie de groupage oblige à faire un état des lieux précis des produits)	Groupage parfois difficile à effectuer
Diminution du nombre des recettes de nettoyage	

Deuxième partie : la validation de nettoyage

Avantages	Inconvénients
Gain de temps si introduction d'un	Si introduction d'un nouveau produit
nouveau produit sans validation	« worst-case », nécessité de refaire
nécessaire si couvert par le produit	l'ensemble du travail de groupage
« worst-case »	(scoring, calcul du critère d'accepttion)

Tableau 7 : Avantages et inconvénients d'une méthode de groupage

4.2 DETERMINATION DU CRITERE D'ACCEPTATION

Les produits sont groupés par équipement en fonction de la recette de nettoyage appliquée. Pour chaque groupe de produits, le critère d'acceptation appliqué est le plus restrictif parmi ceux obtenus pour le groupe. Si un produit du groupe a un critère beaucoup plus faible que les autres produits du groupe, une validation spécifique pour ce produit peut être effectuée.

Pour cela, il faut donc créer de nouvelles matrices de critères d'acceptation produit par produit en considérant tout le train d'équipement pour la fabrication du produit.

Par exemple, on obtient ce type de matrice pour le produit A :

Produit A :

Dose journalière normale (mg) : 24

Equipment Produit B	Trémie centrale des pesée	IB C 1600	Cuve 3001	Ligne de granulation	Presse à comprimer	Table de tri	Lignes de conditionnement	Déblistéreuse
Surfaces (m²)	2,8	7,6	2,4	64,5	1,8	2,3	4,35	0,65
Produit B	0	2	2	1	1	1	1	1
Produit C	0	3	2	1	1	1	1	1
Produit D	0	1	1	0	1	1	1	1
Produit E	0	2	0	0	0	1	1	1

Deuxième partie : la validation de nettoyage

Surface commune (m²)	Taille de lot (unités)	Dose jounalière maximale (unités)	Résiðu (mg/éguipement)	Critère d'acceptation (mg/100cm²)
86,4		Règle di	a 1/1000	
93,6	1800000	6	7200	0,769
101,2	2500000	3	20000	1,976
19,1	3000000	6	12000	6,283
22,5	2000000	10	4800	2,133
			MIN	0.769

Masse unitaire (mg)	Critère d'acceptation mg/100cm²)
	10 ppm
257,4	0,495
420	1,038
187	2,937
354	3,147
MIN	0,495

Tableau 8 : Matrice pour définir le critère d'acceptation

4.3 JUSTIFICATION DES POINTS DE PRELEVEMENTS

Les points de prélèvements doivent être définis pour chaque équipement à l'aide d'experts connaissant parfaitement l'équipement à nettoyer. Ils sont justifiés scientifiquement. La justification des points de prélèvements doit être basée sur un rationnel pertinent et doit être effectuée sur les surfaces les plus représentatives de l'équipement.

Les prélèvements doivent être effectués sur les surfaces des équipements propres en contact avec le produit.

Toutes les parties de l'équipement en contact avec le produit sont caractérisées en fonction des critères suivants :

- La nature des parties en contact;
- Le fait qu'elles soient dédiées à un produit ou non
- La nettoyabilité des parties de l'équipement : la nettoyabilité est évaluée en fonction du design de la partie en contact avec le produit. Deux niveaux sont utilisés :
 - « nettoyage difficile: composant difficile à nettoyer ou susceptible de retenir la contamination chimiques (le détergent et/ou le principe actif);
 - o « nettoyage facile » : composant facile à nettoyer.
- Le fait qu'elles soient susceptibles d'avoir de la stagnation d'eau pour la recherche de contamination microbienne.

En fonction de ces critères, on peut définir les parties les plus représentatives de l'équipement qui seront prélevées dans le cadre de la validation de nettoyage.

Deuxième partie : la validation de nettoyage

Les parties prélevées retenues pour représenter plusieurs pièces seront :

- Celles qui sont considérées les plus difficiles à nettoyer pour la recherche de contaminations chimiques (détergent et/ou principe actif)
- Celles qui sont le plus susceptibles d'avoir de la stagnation d'eau pour la recherche de contamination microbienne.

Concernant les pièces dont la surface en contact avec le produit est négligeable et les pièces dédiées, on peut justifier qu'elles ne font pas de recherche de principe actif car on peut justifier qu'il n'y a pas de risque de contamination croisée.

Lorsque le nettoyage des pièces est réalisé en machine à laver, les pièces sont placées sur des paniers selon des plans de charge validés. Le choix des points de prélèvement doit tenir compte des critères décrits plus haut mais chaque panier doit être représenté (dans la mesure du possible) par au moins une pièce qui sera prélevée pour une recherche de contaminant chimique et/ou microbiologique.

4.4 LES METHODES DE PRELEVEMENTS

On peut distinguer deux méthodes de prélèvements différentes : les méthodes de prélèvements directs et les prélèvements indirects. Ces méthodes de prélèvements doivent être validées avant de débuter la validation de nettoyage.

4.4.1 LES METHODES DIRECTES

Le prélèvement est réalisé directement sur la surface de l'équipement. La nature de la surface ainsi que la superficie à prélever doivent être définie par avance.

On distingue 3 méthodes différentes: par essuyage ou swabbing, par écouvillonnage et 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.

4.4.1.1 LA METHODE PAR ESSUYAGE OU SWABBING

Pour cette technique, la surface à prélever doit être de taille connue. Un swab (sorte de coton tige), est imprégné d'un solvant d'extraction puis est appliqué sur la surface de l'équipement pour récupérer les résidus suite au nettoyage.

La technique d'essuyage de la surface doit être décrite dans une procédure de façon à obtenir une bonne efficacité et reproductibilité dans la méthode de prélèvement.

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.



Figure 9: Photographie d'un écouvillon 20

Deuxième partie : la validation de nettoyage

4.4.1.2 LA METHODE PAR CONTACT

Cette méthode est utilisée pour la recherche de contaminants microbiologiques. On applique des boites contact (constituées de milieux gélosés spécifiques ou non), boite utilisée avec un applicateur qui permet d'appliquer une force constante et reproductible d'un opérateur à l'autre directement sur la surface de l'équipement puis elles sont mises directement en culture à l'étuve.

4.4.1.3 LA METHODE PAR ECOUVILLONNAGE

Cette méthode se rapproche de la méthode par swabbing mais elle est utilisée pour la recherche de contaminants microbiologique. L'écouvillon permet d'accéder à des zones impossibles d'accès avec une boite contact. L'écouvillon est ensuite mis dans un milieu de culture favorable à la croissance bactérienne.

4.4.2 LES METHODES INDIRECTES

La méthode indirecte de prélèvement se fait par les eaux de rinçage. 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 utilisée quand il n'est pas possible d'aller réaliser les prélèvements par méthodes directes dans l'équipement ou que la surface de l'équipement est trop petite.

4.5 VALIDATION DES DUREES DE STOCKAGE DES EQUIPEMENTS

4.5.1 TEMPS DE LATENCE ENTRE LA FIN DE PRODUCTION ET LE DEBUT DE NETTOYAGE

En général, il y a un délai d'attente entre la fin de la production et le début du nettoyage. Cette durée doit être validée car elle peut influer sur l'efficacité du nettoyage.

En effet, plus le temps est long, et plus les salissures peuvent coller sur les surfaces ce qui rend plus difficile leur désincrustage. De plus, ce temps d'attente peut favoriser la croissance microbienne.

4.5.2 TEMPS DE LATENCE ENTRE LA FIN DU NETTOYAGE ET LE DEBUT DE LA PRODUCTION

Ce temps correspond au temps de stockage des équipements propres avant leur utilisation en production. En fonction des conditions de stockage (température, humidité) et de la façon de stocker les équipements (en sache ou à l'air libre), il y a des risques pour que l'équipement ne soit plus dans le même état de propreté qu'à la fin du nettoyage.

Il faut donc vérifier l'absence de dépôt de poussières ainsi que l'absence de contamination microbiologique de l'équipement.

Cette durée doit être suffisamment longue pour permettre de stocker les équipements durant de longues périodes d'inutilisation (par exemple, durant les arrêts de production de la fermeture estivale) sans que cela n'oblige à faire à nouveau un deuxième nettoyage avant leur utilisation.

Deuxième partie : la validation de nettoyage

4.6 LE SYSTEME DOCUMENTAIRE

4.6.1 LE PROTOCOLE DE VALIDATION

Pour chaque validation de nettoyage, un protocole est rédigé et approuvé. Il contient :

- L'objectif de la validation de nettoyage
- Les rôles et responsabilités des différents acteurs prenant part à la validation de nettoyage
- La description de l'équipement et de ses annexes ; dans le cas d'un groupe d'équipements, la justification de ce groupage
- Le nombre d'exécutions à réaliser
- Les procédures de nettoyage à appliquer
- Les procédures d'échantillonnage à appliquer
- Les procédures d'analyse à appliquer
- Les points de prélèvement (repris du document de justification des points de prélèvement)
- Les critères d'acceptation pour les différents résidus recherchés
- Le planning prévisionnel de la validation.

Le protocole de validation de nettoyage doit également permettre de valider les durées de stockage de l'équipement à nettoyage (temps de latence entre la fin de l'utilisation et le début du nettoyage), de l'équipement propre (temps de latence entre la fin du nettoyage et le début de la production) et le nombre de lots ou de charges de l'équipement (ou la durée d'utilisation) pour lequel le nettoyage sera valide.

Si au cours de l'exercice de validation de nettoyage, la durée de stockage de l'équipement à nettoyer n'a pas été validée, cet équipement sera nettoyé systématiquement juste après utilisation.

L'exécution de la validation est ensuite réalisée sur la base d'un protocole approuvé et par du personnel formé.

4.6.2 LA PROCEDURE DE NETTOYAGE

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe 2.2, la procédure de nettoyage est un document qui permet à l'opérateur de réaliser le nettoyage. Cette procédure doit être la plus précise possible, surtout dans le cas d'un nettoyage manuel pour permettre une bonne reproductibilité inter/intra opérateur.

La procédure de nettoyage doit contenir au minimum les éléments suivants :

- le nombre de lots (ou la taille de campagne) fabriqués par produit avant le nettoyage

Deuxième partie : la validation de nettoyage

- les étapes de démontage de l'équipement (avec des photos explicatives)
- la concentration en détergent (avec les étapes de préparation de la solution de nettoyage)
- les paramètres du nettoyage avec les volumes d'eau à utiliser, les températures, les temps de nettoyage
- les conditions de stockage après le nettoyage avec le lieu de stockage,
 l'ensachage ou non des pièces

4.6.3 LE RAPPORT DE VALIDATION

Après exécution et revues des données brutes, un rapport de validation de nettoyage répondant au protocole est rédigé et approuvé par l'Assurance Qualité. Il contient :

- L'objectif de la validation de nettoyage
- Les conclusions en termes de résidus recherchés
- Les substances actives couvertes par le worst-case
- Les équipements couverts par la validation de nettoyage dans le cas de groupage
- Les conditions de validité du nettoyage : nombre de lots ou de charges sur l'équipement (ou durée d'utilisation) et la durée de stockage
- Les anomalies, leur analyse d'impact sur la validation de nettoyage, les décisions et actions ainsi que le statut des anomalies (clos/non clos)
- La conclusion quant à l'état validé du nettoyage et les réserves éventuelles
- Les conditions de surveillance du procédé de nettoyage.

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

5 LA REVALIDATION DE NETTOYAGE

Tout changement pouvant avec un impact sur l'état validé du nettoyage doit faire l'objet d'une demande de changement, en particulier :

- Modification d'une méthode de nettoyage (agent de nettoyage, matériel de nettoyage, séquence de nettoyage, procédures de nettoyage, ...)
- Modification d'un produit (composition, taille de lot, etc ...)
- Modification d'un procédé de fabrication
- Modification d'un équipement de production
- Modification d'une méthode de contrôle utilisée en validation de nettoyage

Deuxième partie : la validation de nettoyage

- Modification d'un flux en production
- Introduction d'un nouveau principe actif
- Introduction d'un nouvel équipement de production
- Introduction d'une nouvelle méthode de contrôle utilisée en validation de nettoyage.

Une analyse de risque est alors réalisée pour définir le périmètre de la revalidation.

Toute revalidation doit faire l'objet de documents approuvés dont un rapport statuant sur l'état validé du nettoyage.

TROISIEME PARTIE : APPLICATION AU PROJET DE CHANGEMENT D'AGENT DE NETTOYAGE

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

1 MISE EN SITUATION

La mission du département Développement Industriel est d'apporter son support aux missions concernant des changements sur le site. Ainsi, quand le projet de remplacement des détergents a été évoqué par le service Performance, il a été de la charge du département de s'occuper de ce projet et d'étudier les différents scenarii imaginables pour implémenter ce changement.

La validation du nettoyage a débuté en 2008 lors du démarrage du site. Au fur et à mesure de l'introduction de nouveaux produits, la validation de nettoyage a dû être complétée suite à l'introduction de principes actifs « worst-case » par rapport à ceux déjà validés. A ce jour, la validation de nettoyage est pratiquement terminée.

La question du choix des détergents ne s'est pas posée lors de la validation de nettoyage. En effet, le fabricant des équipements de nettoyage ayant l'habitude de travailler avec Ecolab, leurs produits ont donc été choisis sans faire de comparaison avec d'autres fournisseurs. Or nous nous apercevons aujourd'hui que les coûts relatifs à l'achat des détergents sont relativement importants, et représente 131 k€ pour l'année 2012.

Dans un objectif de performance économique, une opportunité d'économie (CIP, Cost Improvment Project) a donc été trouvée de remplacer les détergents par des produits « équivalents » (nous verrons par la suite qu'il est compliqué de parler d'équivalence pour les détergents). En effet, en achetant les produits chez Anios, nous pourrions réduire de moitié nos dépenses concernant l'achat des détergents.

Ma mission au sein du service a été d'évaluer le projet, à la fois d'un point de vue qualité concernant l'effort de revalidation de nettoyage nécessaire, mais également d'un point de vue économique en mesurant les coûts et délais des différents *scenarii* envisagés.

La première partie de ce chapitre sera consacré au processus de gestion des projets pour ensuite vous expliquer dans une seconde partie la réalisation du projet de changement des détergents.

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

2 LA GESTION DE PROJET

Chez Abbott, la gestion de projet est un processus à part entière de l'entreprise. Il concerne l'ensemble des projets Stratégiques et Prioritaires du site qu'ils soient local ou global. La formalisation de ce processus est la garantie du bon déroulement du projet et de sa réussite. Il existe chez Abbott une procédure interne qui va vous être décrit dans les paragraphes suivants.

L'ensemble des projets sont définit selon 5 critères pour les classer en projet Stratégique ou Prioritaire.

C1	Impact sur l'organisation, méthodes de travail,	1 → Impact faible 2 → Impact moyen
	fonctionnement	3 → Impact fort
	Impact our loc indicatours	1 → Impact faible
C2	Impact sur les indicateurs de performance du site	2 → Impact moyen
	de periormance du site	3 → Impact fort
	Insuliante altraiante	$1 \rightarrow < 3$ divisions
C3	Implique plusieurs divisions	$2 \rightarrow 3$ à 5 divisions
	uivisiolis	$3 \rightarrow > 5$ divisions
C4	Projet Corporate ou	1 → Non
C4	Compliance	2 → 0ui
C5	A	1 → < 0,5%
	Augmentation de la marge brute	2 → 0,5 à 1 %
	brute	3 → > 1 %

Tableau 9 : Liste des critères pour classer les projets Stratégiques

La classification se fait en additionnant le résultat des 5 critères : C1+C2+C3+C4+C5. Les projets ayant un résultat supérieur ou égal à 9 sont classés comme projets Stratégiques.

Une fois cette classification réalisée, l'ensemble des autres projets qui ont un résultat inférieur ou égal à 8 sont priorisés à l'aide des 2 critères suivants :

F	Facilité de mise en œuvre	3 → Facile 1 → Difficile	
G	Gain	3 → Rapide ET fort 2 → Rapide ET faible 1 → Moyen terme	

Tableau 10 : Liste des critères pour classer les projets Prioritaires

La priorisation des projets est réalisée en multipliant les 2 critères F x G.

Les projets prioritaires du site ont un résultat supérieur à 6.

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

2.1 LES ACTEURS

Sur le site, les responsables d'un projet sont :

- Le coordinateur performance et projet : il a pour mission de former les chefs de projets sur le processus de gestion de projet et de vérifier que les chefs de projets utilisent ce processus et les outils associés dans le cadre de leur projet.
- Les chefs de projets : ils ont la responsabilité de mener à bien leurs projets tels que défini dans la procédure.

Un comité de pilotage des projets est créé, constitué de la Management Team, animé par le coordinateur performance et projet.

Le comité de pilotage des projets sert à prendre les décisions sur les projets Stratégiques et Prioritaires du site qui sont au-delà du champ de responsabilité du chef de projet et des responsables hiérarchiques directement impactés par les projets.

Il permet de gérer le portefeuille des projets en validant les passages des phases d'Opportunité et de Faisabilité (elles seront détaillées ultérieurement dans le paragraphe 2.2.).

Le comité de pilotage des projets se réunit mensuellement et s'aide des outils suivants :

- Le tableau de bord multi-projet et son relevé de décision construit par le coordinateur projet à l'aide des chefs de projets
- Les fiches d'opportunité et de faisabilité préparées par les chefs de projets ou porteurs d'idées

2.2 LES ETAPES DE LA GESTION DE PROJET

La figure 9 présente la cartographie du processus de gestion de projet qui va être détaillée dans les paragraphes suivants.

2.2.1 LA PHASE D'OPPORTUNITE

Le porteur de l'idée du projet se charge de rédiger la fiche d'opportunité et de la présenter au comité de pilotage des projets. Dans cette présentation, le porteur de l'idée doit décrire son idée, expliquer le contexte, identifier les acteurs concernés par le projet, imaginer le contenu et établir le planning et l'organisation de la phase de faisabilité.

2.2.2 LA PHASE DE FAISABILITE

Après validation de la phase d'opportunité par le COMIL, une équipe projet est établie pour la phase de faisabilité. L'objectif de cette phase est d'analyser les besoins liés aux objectifs du projet et d'imaginer les *scenarii* en réponses. Pour chaque scénario, il faut établir un macro planning, estimer le coût global (investissement et coût projet), le retour sur investissement et évaluer les différents risques (qualité, production et HSE) liés au projet. Il est aussi demandé au chef de projet de faire des recommandations quant au choix du scénario. Au final, un planning de la phase de conception doit être élaboré.

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

A la fin de cette phase, le comité de pilotage des projets approuve la fiche de faisabilité et choisit le scénario le plus adapté au contexte.

Si un « Go » est donné au projet, alors la phase de conception peut commencer.

2.2.3 LA PHASE DE CONCEPTION

Le planning de la phase de conception est établi.

Le scénario retenu est développé. La solution choisie est finalisée : vérification de sa faisabilité technique et économique, détail de l'organisation du projet (planning détaillé et ressources) et analyse des risques du projet.

Compte tenu de ces informations, le comité de pilotage des projets valide le passage du projet en phase de réalisation.

2.2.4 LA PHASE DE REALISATION

L'organisation du projet est installée : mise en place du système d'information et de décision (outils de reporting, ...). Le projet est réalisé suivant le planning défini et géré par des outils de pilotage : réunion d'avancement, de coordination, de pilotage avec le suivi du planning, des jalons clés et du budget.

Cette gestion permet d'identifier en temps réel les écueils possibles et de prendre les mesures correctives adéquates.

2.2.5 MISE EN EXPLOITATION

La fin du projet est formalisée par l'établissement d'un contrat de fin de projet entre le chef de projet et le ou les utilisateur(s).

La clôture du contrat de fin de projet permet de clôturer le projet en question. Un retour d'expérience est réalisé pour capitaliser et proposer des axes d'amélioration.

Le comité de pilotage des projets valide la clôture du projet et la sortie du projet du portefeuille projet.

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

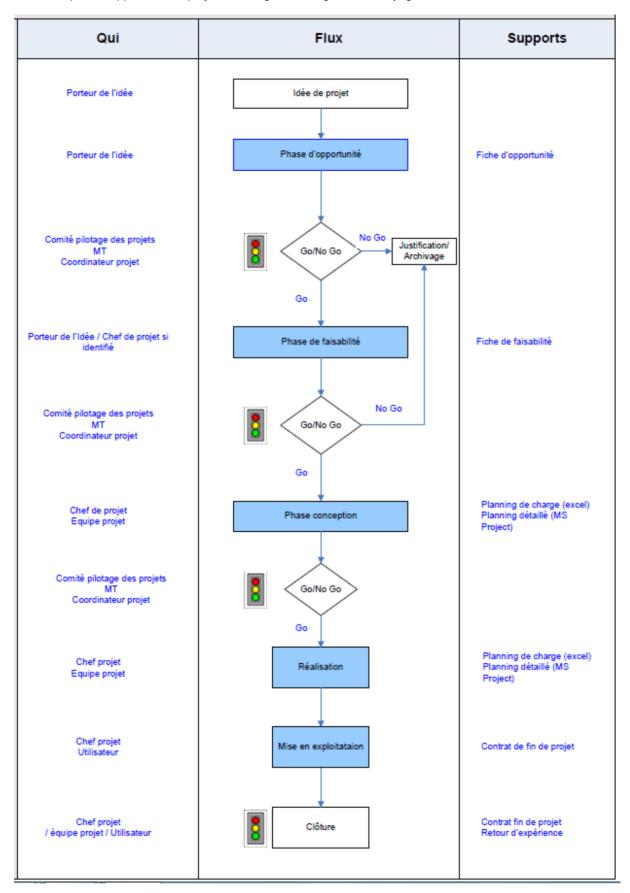


Figure 10: Cartographie du processus de gestion de projet

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

3 LE PROJET DE REMPLACEMENT DES DETERGENTS

3.1 LA PHASE D'OPPORTUNITE

Les objectifs de réduction des coûts fixés pour 2014 sont très importants. Pour y parvenir, tout un ensemble de projets ont été imaginés pour réduire les coûts sur le site. Ainsi, une opportunité de réduire les coûts sur les consommables en changeant de fournisseur a été identifiée. Dans notre cas, le remplacement de 3 agents de nettoyage Ecolab par des produits « équivalents » Anios nous permet de faire 50% d'économie sur le prix d'achat des détergents, soit 70 k€ par an.

Ce projet s'intègre également dans la stratégie Abbott de *dual sourcing* au niveau des fournisseurs. Valider deux fournisseurs de produits de nettoyage permet à Abbott d'être en position de force et de pouvoir challenger les deux fournisseurs pour obtenir les meilleures offres de prix.

De plus, ce projet est novateur car à notre connaissance, il n'est pas commun de remplacer les détergents une fois que la validation initiale est finalisée sur un site de production.

Un élément de contexte de ce projet est de remplacer les produits par des produits « équivalents » afin de minimiser l'impact sur la validation de nettoyage. Cependant, il est de mon travail de montrer à quel point les détergents sont « équivalents » afin de bâtir la stratégie de revalidation de nettoyage adéquate.

Le comité de pilotage des projets est composé d'un représentant des services suivants : Direction du site, Développement Industriel, Direction Qualité, Performance, Direction HSE et Directeur de production.

Les risques identifiés pour ce projet sont d'avoir des coûts de validation supérieurs à l'économie d'achat des détergents et de générer des anomalies liées à des problèmes lors des essais de nettoyage qui entraineraient un blocage des équipements et un impact sur l'OTIF (On Time In Full), donc sur la livraison des commandes aux clients.

L'équipe pluridisciplinaire rassemblée pour le projet est composée des représentants des services suivants: Développement Industriel, Technicien Validation, Assurance Qualité Produit, laboratoire de Contrôle Qualité, Production, Maintenance, Achat, Assurance Qualité Fournisseur et Supply.

Le projet est défini comme un projet Prioritaire site. L'opportunité de ce projet ayant été validée par le comité projets, nous avons continué par la phase de faisabilité.

3.2 LA PHASE DE FAISABILITE

L'objectif principal de la phase de faisabilité a été de déterminer à quel point les produits sont « équivalents ». Pour cela, nous nous sommes appuyés sur une analyse de risque, des données bibliographiques disponibles et sur un essai de nettoyage en grandeur nature. Cela nous a permis d'avoir le maximum de données disponibles afin d'imaginer différents *scenarii* de remplacement des détergents.

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

Le deuxième objectif de cette étape a été de définir pour chacun des scénarii, les coûts et délais de réalisation. Tout cela a été réalisé pour que le comité projets puisse prendre une décision sur la réalisation ou non du projet.

3.2.1 L'ANALYSE DE RISQUE

L'objectif de l'analyse de risque est d'identifier les risques associés au changement de détergent afin de définir les actions et les décisions qui permettront de diminuer à un niveau acceptable les risques identifiés.

Nous avons réalisé ce qu'on appelle une analyse préliminaire de risque (APR). C'est un outil très pratique en début de projet, qui permet d'identifier de manière simple les situations dangereuses. Pour chaque risque, l'analyse consiste à identifier le(s) cause(s), le(s) conséquence(s) et les contrôle(s) déjà mis en place. Au fur et à mesure de développement de notre analyse de risque, nous avons pu mesurer le(s) risque(s) résiduels en les classant en risque « maîtrisé » et risque « à maîtriser » par la mise en place d'actions préventives (études à réaliser ou revalidation de nettoyage).

Avant de commencer l'analyse de risque, il a fallu considérer la stratégie de validation de nettoyage mise en place sur le site.

Le site étant un site multi-produit avec des équipements non dédiés, la validation de nettoyage n'est pas réalisée sur tous les principes actifs. Certains principes actifs sont définis comme worst-case et c'est eux qui feront l'objet de la validation de nettoyage. C'est ce qu'on appelle le groupage produit. De plus, lorsqu'il existe des équipements pour lesquels la configuration est semblable et pour lesquels les procédures de nettoyage sont identiques, une justification permet de pouvoir grouper les parties ou pièces d'équipement similaire. Cela permet de simplifier l'effort de validation en n'effectuant la validation uniquement sur l'équipement représentatif de l'ensemble.

Pour bâtir l'analyse de risque, nous sommes partis de la définition du processus de nettoyage que nous avons vu précédemment.

Comme il a été choisi de ne pas modifier les recettes de nettoyage, les facteurs temps, température et action mécanique ne vont pas être modifiés. L'action chimique, c'est-à-dire l'action apportée par le détergent va être la seule source de changement dans la recette de nettoyage.

Le but de l'analyse de risque est d'évaluer l'impact du changement de détergent sur l'efficacité et la validation des procédés de nettoyage des équipements.

Trois catégories de risque ont été identifiées : un risque qualité, un risque organisationnel et un risque HSE.

Les risques « qualité » vont jouer sur l'état validé des méthodes de nettoyage et donc sur la qualité du produit fini. Pour identifier les risques, il faut reprendre un à un les critères demandés pour la validation de nettoyage. Les critères à remplir sont les suivants :

- Equipements visuellement propres et secs
- Résidus de principe actif inférieurs au critère d'acceptation calculé
- Résidus de détergent inférieurs au critère d'acceptation calculé

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

- Résidus de produits de dégradation inférieurs au critère d'acceptation calculé
- Contamination microbienne résiduelle inférieure au seuil fixé
- Méthodes de prélèvements et méthodes analytiques validées

Les risques organisationnels découlent du fait de la gestion de projet :

- Risque de libérer un lot de produit fabriqué sur un équipement dont le nettoyage n'est pas validé et qui n'a pas fait l'objet d'une vérification de nettoyage
- Risque ressources pour la gestion du travail additionnel
- Risque de confusion des détergents lors des nettoyages car l'organisation est dans un contexte de changement favorable à l'erreur.

Concernant les risques HSE, les risques identifiés sont :

- Un risque pour la sécurité des opérateurs en cas de manipulation des détergents
- Un risque de nuisance pour l'environnement.

Pour chaque risque identifié, les causes et conséquences de chacun sont identifiées. S'il existe un moyen de maîtriser le risque, une mesure du risque résiduel sera faite.

Si le risque résiduel est maitrisé, il est considéré qu'il n'y a pas de risque à changer le détergent Ecolab par le détergent Anios.

Si le risque résiduel est à maitriser, il est considéré qu'il y a un risque à changer le détergent Ecolab par le détergent Anios. Des mesures seront à prendre lors du changement pour maitriser ce risque.

Cette analyse de risque a été un travail multidisciplinaire avec l'équipe projet, chacun apportant son expertise dans son domaine.

Les résultats de l'analyse de risque sont détaillés dans l'annexe 1. L'analyse de risque montre que les risques HSE sont maîtrisés. Il n'y aura pas de mesures spécifiques à prendre lors du changement de détergents, celles existantes étant suffisantes. Du point de vue qualité, les risques de contamination microbienne des équipements sont maîtrisés par le choix de ne pas modifier les procédures de nettoyage. Il en est de même pour le visuellement sec puisque les temps de séchage ne vont pas être modifiés.

Les risques qualité à maîtriser sont les suivants :

- respect du critère visuellement propre
- compatibilité entre tous les principes actifs et les détergents
- compatibilité matériaux (inox et silicone) détergents
- risque de résidus de détergents et de principe actifs après le nettoyage sur les équipements.

Ainsi, avant de pouvoir utiliser les détergents sur les équipements de production, il est impératif d'avoir les résultats de la compatibilité des principes actifs avec les détergents. Ceci permet de s'assurer que le contact du principe actif avec le détergent ne génère pas de produits de dégradation qui seraient toxiques pour l'homme. Si un produit de dégradation est formé, il faut définir un critère d'acceptation selon la toxicité

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

du composé et réaliser des prélèvements pour s'assurer que la méthode de nettoyage est suffisante pour éliminer le produit de dégradation.

De plus, des études de compatibilité matériaux-détergents devront être réalisées (dans notre cas, il a été convenu que les études seront effectuées par le fournisseur Anios). En effet, malgré le fait que les détergents Anios soient déjà utilisés dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique, alimentaire ainsi que dans les établissements hospitaliers et que la nature des équipements soit semblable quel que soit le type d'industrie (inox, plastiques, nylon, ...), Anios ne possède pas de certificats de compatibilité matériaux-détergent. Il faut donc leur fournir des coupons des différents matériaux type (inox, plastique) pour qu'Anios réalise les études et nous donne les résultats.

Enfin, les méthodes analytiques et les méthodes de prélèvements devront être validées au préalable de la validation de nettoyage pour garantir que les prélèvements par écouvillonnage sont possibles et que la méthode du COT pourra être utilisée pour quantifier les résidus de détergents dans les prélèvements.

Concernant les risques qualité restants (critère visuellement propre, résidus de principes actifs, résidus de détergent), des essais de revalidation de nettoyage devront être réalisés.

Un premier essai de nettoyage a été réalisé en remplaçant le CIP 92 par le Kophanios SP3 pour le nettoyage de l'eprosartan sur la ligne de granulation. Le choix de l'eprosartan a été fait car c'est le produit le plus difficile à nettoyer parmi ceux fabriqués à Châtillon. De même, la ligne de granulation a été choisie car le nettoyage automatisé, de façon gravitaire, a été le plus difficile à valider. En effet, il a fallu la mise en place de vibreurs sur les filtres pour arriver à un résultat conforme. Enfin, La compatibilité du principe actif avec le détergent n'a pas montré de formation de produits de dégradation supérieure à notre seuil limite (0.1%).

Les résultats de cet essai de nettoyage ont été satisfaisants car les critères d'acceptation pour les résidus de principe actif et de détergent ont été respectés.

D'autres essais sur les autres équipements seront à réaliser afin d'avoir des données supplémentaires pour la maîtrise du risque de résidus pour les autres principes actifs.

3.2.2 L'ETUDE COMPARATIVE DES DETERGENTS

Peut-on dire que des produits sont « équivalents » et comment le démontrer? Peut-on parler de remplacement à l'identique comme pour les équipements ? Voici les questions que nous avons dû nous poser pour le remplacement des détergents.

Les détergents sont de « savants » mélanges de composés chimiques, brevetés par les industries chimiques qui les produisent. Ainsi, il est impossible de connaître la composition précise de ces produits. Néanmoins, la majorité des détergents sont à base de deux catégories de produits :

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

Il n'est donc pas possible de dire que deux détergents sont identiques dans leur formulation. Deux détergents ne seront jamais identiques, car même s'ils sont composés

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

de sels minéraux alcalins, il en existe différents sources : hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, carbonate de potassium, silicates, amines...

Nous devons donc les comparer selon d'autres critères qui sont le reflet de leur efficacité et de leur performance. Pour cela, nous avons décidé de comparer le pH et la tension de surface des détergents pour des concentrations d'utilisation identiques.

Le pH est la première caractéristique du choix d'un détergent. En effet, en fonction de la nature des souillures à éliminer, il est plus judicieux d'utiliser un détergent acide ou alcalin. Pour des résidus de graisses, huiles ou protéines, il est préférable d'utiliser un détergent alcalin, qui agira par solubilisation et désagrégation des souillures. *A contrario*, pour des dépôts minéraux, il faudra choisir un détergent acide qui pourra provoquer la dissolution des résidus. Pour obtenir un nettoyage aussi efficace malgré le changement de détergent, nous devons nous assurer que les détergents sont sur des gammes de pH équivalentes.

Le deuxième paramètre comparé est la tension de surface des détergents. Elle est le reflet de la capacité du détergent à décrocher et mettre en suspension les salissures dans la solution de lavage. Plus la tension de surface est basse, meilleure est l'activité détergente du produit.

Une étude comparative a été faite et a permis obtenir les résultats suivants :

- Pour les détergents alcalins :

		Ecolab CIP 92	Kophanios SP2	Kophanios SP3
Composition selon l'étiquette		Alkylamine éthoxylée 3-5 % hydroxyde de sodium 2-5 %	Benzoate de sodium 0- 2.5% Hydroxyde de sodium 2.5- 10%	Hydroxyde de sodium 2.5-10% Agents de surface non ioniques (origine végétale) <5%
Paramètres physico chimiques	pH à 1%	11,5	12,1	12,2
	tension de surface (mN/m) 1%	31,6	55,7	36,1
	test mousse 1% 40°C	mousse compacte sur 1cm/en eau déminéralisée mousse persistante sur 0,5 cm	Non moussant / idem en eau déminéralisée	Non moussant / idem en eau déminéralisée

Anios nous a proposé deux produits pour remplacer le détergent Ecolab CIP92, le Kophanios SP2 et le Kophanios SP3. Les gammes de pH peuvent être considérées comme équivalentes, les produits Kophanios étant même un peu plus alcalins que le CIP92.

Par contre, nous avons préféré choisir le Kophanios SP3 compte-tenu de sa tension de surface à 1%, plus proche de celle du CIP92. De plus, les produits Kophanios présentent

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

l'avantage d'être non moussant en eau du réseau et en eau déminéralisée. Ceci est un avantage car les produits seront plus facilement éliminés lors des rinçages automatiques.

- Pour les détergents neutres :

		Ecolab CIP 90	Kophanios Maxi Plonge	
Composition selon l'étiquette		Alkylamine éthoxylée 3-5 %	Polymère à base d'alcool gras ethoxylé 10-25% n-(2-carboxyéthyl)-n-(2-éth ylhexyl)-ß-alaninate de sodium 2.5-10 %	
Paramètres physico chimiques	pH à 1%	8,3	7,9	
	tension de surface (mN/m) 1%	31,1	27,1	
	test mousse 1% 40°C	mousse compacte sur 3 cm, démousse jusque 0,5 cm / mousse persistante à 0,5 cm en eau déminéralisée	mousse compacte sur 8 cm / idem en déminéralisée	

Le produit proposé par Anios est un produit qui a un pH très proche du produit Ecolab. La tension de surface est plus basse sur celle du CIP90 donc le produit Anios présente un pouvoir détergent au moins équivalent à celui du produit Ecolab.

Le Kophanios Maxi Plonge est plus moussant mais comme ce produit est utilisé pour un nettoyage manuel et que les pièces sont rincées jusqu'à disparition de toutes traces visibles de solution de lavage, ceci ne constitue pas un inconvénient.

- Pour les détergents acides :

		Ecolab CIP 72	Aniocide BA	50% citrique
Composition	ı selon l'étiquette	Acide citrique 35-50 % Acide formique 2-10 %	Acide Phosphorique 56,25%	Citrique 50%
Paramètres physico chimiques	pH à 1%	2,6	1,7	2,6
	tension de surface (mN/m) 1%	72,1	42,1	72,3
	test mousse 1% 40°C	mousse légèrement / idem eau déminéralisée	mousse sur 0,5 cm / idem eau déminéralisée	Non moussant / idem en eau déminéralisée

Compte-tenu de la composition du CIP72, une comparaison a été faite avec le produit Aniocide BA de chez Anios et avec une solution à 50% d'acide citrique. Au regard des résultats de pH et de tension de surface à 1%, nous pensons que la formulation principale du CIP72 est principalement une solution à 50% d'acide citrique, sans

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

addition de tensioactif. En effet, la tension de surface de l'eau est de 72,8mN/m à 20°C, ce qui est très proche de celle mesurée pour le détergent CIP72.

L'Aniocide BA présente un caractère plus acide avec une tension de surface qui est plus basse que celle du CIP72. Les caractéristiques auraient tendance à nous faire penser que l'Aniocide BA est un détergent qui est plus efficace que le CIP72.

3.2.3 ESSAI DE NETTOYAGE

Choix de la méthode de nettoyage

Afin d'avoir des données sur la performance des détergents, nous avons décidé d'effectuer un essai de nettoyage en grandeur nature sur un équipement de production.

L'essai de nettoyage a porté sur l'utilisation du Kophanios SP3 en remplacement du CIP92 pour le nettoyage automatisé.

Nous avons décidé de nous placer dans des conditions de pire des cas. C'est-à-dire que nous avons décidé d'effectuer l'essai sur un principe actif défini comme worst-case dans la procédure de validation de nettoyage. Le choix s'est donc porté sur l'eprosartan, molécule classée comme la plus difficile à nettoyer.

Par l'expérience des opérateurs et du technicien qui s'occupe de la validation de nettoyage, nous avons choisi de réaliser l'essai sur le nettoyage automatisé de la ligne de granulation qui est l'équipement le plus complexe à nettoyer comme expliqué ciaprès.

En effet, comme toute la configuration de l'usine, c'est un équipement qui est conçu de manière gravitaire. Au niveau 3 se situe les stations de chargement des poudres et des solutions de mouillage. Ce sont des raccordements qui permettent de connecter les cuves et conteneurs à la cuve de mélange située au niveau inférieur. La cuve de mélange, située en partie haute du niveau 2, est raccordée au lit d'air fluidisé situé en partie basse du même niveau. Le grain séché est ensuite déchargé dans un conteneur raccordé au LAF et situé au niveau 1. (cf figure 11).

Cet équipement est nettoyé par un mécanisme automatique. Le nettoyage est réalisé de façon gravitaire par des buses de nettoyage situé dans la cuve de mélange, dans le calibreur en phase humide, dans le lit d'air fluidisé et dans le calibreur en phase sèche.

La configuration de la structure est complexe, avec de nombreuses cavités, ce qui a rendu la validation de nettoyage très difficile. Par exemple, la colonne de chargement des poudres a nécessité la mise en place d'un vibreur afin d'améliorer le dé colmatage des poudres pour optimiser le nettoyage.

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

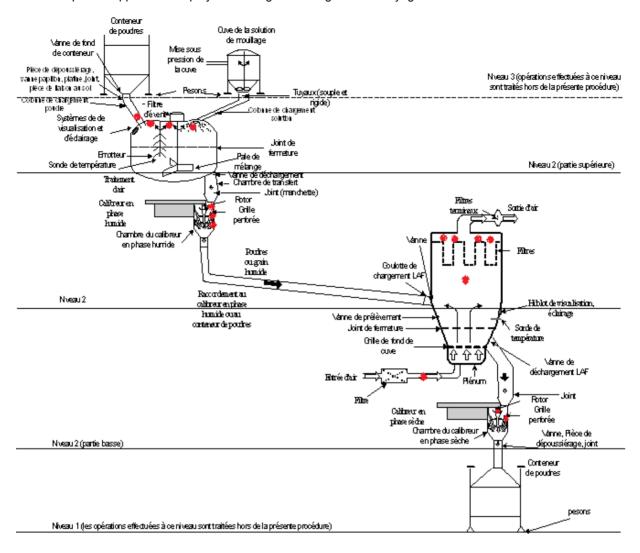


Figure 11 : Schéma de la ligne de granulation avec localisation des buses de lavage (points rouge)

Encadrement de l'essai de nettoyage

Lors de l'essai, il a fallu se placer dans des conditions similaires à la validation de nettoyage. Nous avons donc attendu d'avoir une campagne d'eprosartan aussi grande que celle validée.

Pour encadrer l'essai, nous avons ouvert une déviation planifiée. C'est un outil qualité utilisé à Châtillon qui permet de gérer les changements ponctuels ou temporaires (maximum 30 jours). Dans le système qualité du site, tout écart par rapport aux procédures pouvant être anticipé doit ainsi faire l'objet d'une demande et d'une approbation préalable par l'Assurance Qualité avant son implémentation. La déviation planifiée est un enregistrement qui :

- Documente un écart prévu par rapport aux procédures, instructions ou procédés.
- Ne concerne que des évènements spécifiques pour une durée limitée dans le temps ou un nombre spécifique de lots
- N'est pas un changement permanent

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

- N'affecte pas négativement le produit, procédé, équipement ou système.

Cette déviation planifiée est enregistrée dans une base de donnée appelée SolTRAQS. Elle contient les informations suivantes :

- La localisation et la description de la déviation
- La raison de la déviation
- La justification de la déviation
- La description de l'élément pouvant potentiellement être effectué par la déviation (les numéros de lots impactés par la déviation)
- La description des exigences de référence (ex : référence de la procédure de nettoyage, ...)
- La durée de la déviation
- Les moyens, conditions de maîtrise de la qualité du produit le temps de la déviation planifiée
- L'impact de la déviation sur la qualité du produit

Nous avons donc ouvert et complété la déviation planifiée associée à l'essai en expliquant la raison de l'essai, c'est-à-dire en expliquant que l'essai de nettoyage fait partie du projet de remplacement des détergents.

Au préalable de l'essai, nous avons fait réaliser une étude de compatibilité de l'eprosartan avec le Kophanios SP3. Nous nous sommes ainsi assurés de l'absence de formation de produits de dégradation supérieure à 0,1% lors du contact de la solution de lavage avec le principe actif.

Afin de ne pas mélanger les détergents dans les pompes doseuses, nous avons demandé à la maintenance de purger les pompes et de les amorcer avec le Kophanios SP3. La production a été tenu informée de l'essai de nettoyage par la déviation planifiée. Les opérateurs ont déroulé la recette de nettoyage validée pour le nettoyage de l'eprosartan sur la ligne de granulation. Un préleveur du laboratoire de Contrôle Qualité est venu faire les vérifications visuelles ainsi que les prélèvements pour la recherche des résidus chimiques (principe actif et détergent).

Il a été décidé avec l'AQ que si l'équipement était propre et sec, alors l'essai de nettoyage serait suivi d'un second nettoyage validé c'est-à-dire avec le CIP 92. La conformité de ce second nettoyage (équipement propre et sec, aucune alarme ou anomalie durant le nettoyage et conductivité de la derrière eau de rinçage inférieure à 5 $\mu S/cm$) permet de libérer l'équipement pour la production sans la nécessité de réaliser des prélèvements de vérification.

Résultats de l'essai de nettoyage

Aucune alarme équipement ou anomalie liée à la recette de nettoyage n'est venue perturbée le déroulement de l'essai de nettoyage. Comme cela est défini dans la procédure de vérification (utilisée par le laboratoire de Contrôle Qualité), une vérification visuelle de l'équipement a été réalisée à l'aide d'une lampe torche.

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

Des prélèvements pour la recherche des traces de principe actif et de détergent ont été réalisés par swabs selon la procédure de justification des points de prélèvements sur les lignes de granulation.

N'ayant pas de méthode analytique validée pour la recherche du détergent, nous avons envoyé les prélèvements chez Anios car ils ont une méthode analytique validée. Les résultats ont montré des valeurs résiduelles en détergent bien inférieures à notre critère d'acceptation.

Concernant la recherche des résidus de principe actif, les analyses ont pu être faites par notre laboratoire de contrôle qualité car la méthode analytique a déjà été validée lors de la validation de nettoyage initiale. Les résultats ont montré des résultats inférieurs au critère d'acceptation fixé, et du même ordre de grandeur que ceux retrouvés lors des essais de validation de nettoyage.

Enfin, l'équipement possède un conductimètre en ligne qui mesure la conductivité de la dernière eau de rinçage. Le critère fixé est de maximum 5 μ S/cm (seuil maximum de l'eau purifiée). Compte-tenu de la configuration gravitaire de l'équipement, il faut regarder les mesures de conductivité sur les dernières minutes de rinçage à l'eau purifiée pour que la mesure soit représentative. La valeur relevée est de 2,10 μ S/cm donc conforme à notre critère.

Des mesures de pH en continu ont été faites au niveau de la station d'épuration pour s'assurer que ce nouveau détergent ne perturberait pas le traitement des eaux usées du site. Une légère augmentation du pH a été observée mais ne gênant pas le traitement des eaux usées.

Nous en avons donc conclut que le détergent Kophanios SP3 est donc aussi efficace que le détergent CIP92 pour nettoyer l'eprosartan sur la ligne de granulation selon la recette automatisée.

3.3 LES DIFFERENTS SCENARII IMAGINES

Suite aux résultats obtenus de la comparaison des détergents et lors de l'essai de nettoyage, nous avons imaginé différents *scenarii* pour la mise en place des détergents Anios sur le site.

Dans ce travail, il est bon d'imaginer deux *scenarii* « extrêmes » et de suggérer des variantes de ces derniers.

Les deux scenarii extrêmes sont donc les suivants :

Ne pas faire de revalidation de nettoyage. Dans ce scénario, on considère que les détergents sont identiques. Un changement à l'identique d'une pièce ou d'un élément de procédé n'implique pas de refaire une validation de nettoyage. Comme il a été vu précédemment, ce scénario n'est pas envisageable car il sera très difficile de défendre devant un inspecteur que les détergents sont identiques. En effet, la composition intrinsèque des détergents est différente, même si leurs fonctionnalités de pH et tension de surface reste équivalentes pour atteindre les critères d'acceptation définis.

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

Refaire une validation de nettoyage complète de toutes les recettes de nettoyage. Dans ce scénario, les équipements de production seraient bloqués en attente des résultats des prélèvements (minimum 5j, temps nécessaire pour avoir les résultats des prélèvements chimiques) réalisés après chaque nettoyage. Cette situation a déjà eu lieu au début de la validation de nettoyage sur le site car il n'y avait pas encore assez de données disponibles pour prendre le risque d'utiliser les équipements sans attendre les résultats des prélèvements. Un scénario comme celui-ci ne peut pas être mis en place à l'heure actuelle car la cadence de la production a beaucoup augmenté. Pour tenir les délais de production et servir les produits à temps aux clients, il n'est plus possible de bloquer des équipements de production.

Deux autres scenarii intermédiaires ont alors été envisagés.

- Une validation de nettoyage complète de toutes les recettes de nettoyage sans un blocage des équipements. C'est-à-dire qu'à partir du moment où le nettoyage s'est déroulé sans anomalie, et que l'équipement est propre et sec, alors il pourra être utilisé pour la production même si les résultats des prélèvements ne sont pas encore disponibles. Cependant, les lots de produits fabriqués après le nettoyage ne pourront être libérés que si les résultats des prélèvements sont conformes aux critères d'acceptation définis à l'avance.
- Une revalidation « allégée » sur la base des résultats de comparaison des détergents, de l'analyse de risque et des résultats de l'essai de nettoyage. Cette rationalisation de l'effort de validation concernerait les méthodes de nettoyage validées avec des principes actifs définis comme « worst-case », l'eprosartan et la morphine. Celles-ci subiront l'effort de validation. Pour les autres méthodes de nettoyage développées pour les autres principes actifs, seulement un essai de nettoyage avec prélèvements de vérification serait nécessaire. Les résultats des prélèvements devraient satisfaire les critères d'acceptation. Dans cette stratégie, la rationalisation des recettes de nettoyage serait différente selon que la méthode soit manuelle, semi-automatisée (machine à laver) ou automatisée (Nettoyage En Place).

Ce sont ces deux derniers *scenarii* qui ont été retenus par le comité projets pour être comparés.

Il a alors fallu évaluer les coûts et délais de réalisation de ces deux *scenarii*. Pour cela, nous avons commencé par estimer le coût et le temps nécessaire pour la réalisation de toutes les études préliminaires à la validation de nettoyage. Dans ces études, il y a les études de compatibilité des principes actifs avec les détergents et la validation de la méthode analytique pour la recherche des détergents Anios.

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

Le délai des analyses de compatibilité est estimé à environ 3j par analyse, or il y a 20 analyses de compatibilité à faire soit 3 mois d'analyses à temps plein. De plus, il faut ajouter un délai de 3 mois pour les 3 validations de la méthode analytique pour la recherche des détergents dans les prélèvements. Nous avons donc dû inclure le coût du recrutement d'une personne à temps plein pendant toute la durée des études (6 mois) ainsi que le coût de la location d'un COT mètre. Au final, l'investissement est de 50 000€.

En comparant avec l'économie d'achat sur les détergents qui est de 70 000€, l'économie finale n'est plus que de 20 000€. Sachant que dans le meilleur des cas, le remplacement de tous les détergents prendra au minimum 2 ans, cette économie sera perdue dans les coûts liés à la validation de nettoyage.

Le coût des études préliminaires étant très important, nous avons imaginé une nouvelle stratégie. En effet, en regardant en détail les volumes de détergents consommés, nous nous sommes aperçus que le détergent CIP 92 est celui qui est le plus utilisé sur le site. Il représente à lui seul 100 000€ des 131 000€ dépensés chaque année pour l'achat des détergents. La réduction d'achat de son « équivalent », le Kophanios SP3 étant de -50%, l'économie serait de 50 000€.

De plus, le remplacement d'un seul détergent au lieu de 3 diminuerait d'autant le nombre et la durée des études préliminaires à la validation de nettoyage. Leur coût serait de 20 000€ pour une durée de 2 mois. Cela serait plus en cohérence avec le projet car l'objectif de réduction des coûts est pour l'année 2014. Ainsi, plus vite seront commencés les essais de revalidation, plus vite nous pourrons commencer à économiser sur l'achat des détergents. Le résumé de ces coûts est présenté dans le tableau ci-dessous.

Remplacement des 3 détergents : CIP90, CIP92 et CIP72	Remplacement d'1 détergent : CIP 92			
<u>Pré-requis</u> : compatibilité PA-détergen du détergent	ts + validation analytique pour la recherche			
(1 FTE + location COT) pendant 6 mois = 30 000 + 20 000 €	(1 FTE + location COT) pendant 2 mois = 10 000 + 10 000 €			
Validation de nettoyage : Strate	Validation de nettoyage : Stratégie de rationalisation des recettes			
≈ 30 essais de validation + 2 ans à raison de 2 essais par mois (meilleur des cas)	≈ 18 essais de validation + 1 an à raison de 2 essais par mois (meilleur des cas)			
Validation de nettoyage : Stratégie de validation complète				
	≈ 51 essais de validation			

Tableau 11 : Coût des stratégies de revalidation

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

3.4 LA DECISION DU COMITE PROJETS

Le tableau 11 présenté ci-dessus a été présenté au comité projets. L'objectif initial du projet a été rappelé: faire une économie sur l'achat des détergents et avoir un fournisseur back-up d'Ecolab afin d'avoir un *dual-sourcing*.

L'économie d'achat des détergents étant envisagée pour l'année 2014, il a été décidé de choisir une stratégie qui serait la plus rapide à mettre en place pour réaliser des économies substantielles tout en garantissant la conformité avec nos exigences qualité.

La décision du comité projets a donc été prise de ne remplacer que le CIP 92 par le Kophanios SP3, selon la stratégie de rationalisation des recettes. Un « Go » a été donné au projet, la phase de conception a donc pu débuter.

4 LA CONCEPTION DU PROJET DE REMPLACEMENT DES DETERGENTS

La stratégie du remplacement du CIP 92 par le Kophanios SP3 ayant été choisi, il faut maintenant mettre en place le changement.

Pour cela, un macro planning des grandes tâches a été établi. Cela permet de se donner des délais et d'avoir une perspective sur les actions à réaliser. Ceci permet de pouvoir planifier la disponibilité des différentes personnes impliquées dans le projet. Chaque personne donne une estimation du nombre de jour par mois qu'elle peut consacrer au projet. Si ce nombre de jour n'est pas suffisant par rapport à la charge de travail requise, le chef de projet peut faire remonter cette information au comité projet pour prioriser certains projets au détriment d'autres moins urgents et ainsi permettre de respecter le planning.

4.1 ENCADREMENT DU CHANGEMENT

La maîtrise des changements est tracée dans le logiciel SolTRAQS et son processus est formalisé dans une procédure de maîtrise des changements.

Elle se résume par : la liste de tous les impacts du changement, la définition des macro tâches résultantes et l'attribution des responsabilités.

La demande de changement se créée par l'ouverture d'une tâche dite tâche parent. Dans la tâche, il faut décrire la stratégie du changement et sélectionner les services affectés. De plus, il faut répondre à trois questions qui permettent d'évaluer le niveau de risque du changement.

La première étape est donc définir ce qui est impacté par le changement (équipement, composant, processus, procédé de fabrication, ...). Dans notre cas, le changement impacte le procédé de nettoyage. Dans le cas du changement d'un agent de nettoyage, la procédure indique les services approbateurs de la déviation : HSE, Production et/ou Fonctions Support, Assurance Qualité et Validation.

La démarche à suivre est représentée dans la figure suivante.

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

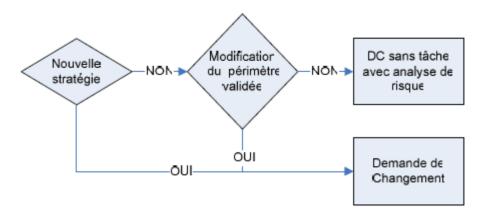


Figure 12 : Logigramme de la démarche à suivre

La deuxième étape permet de réaliser l'analyse d'impact qui servira à compléter la tâche. Elle permet d'identifier les impacts, les macro tâches associées et les responsabilités par service. Ce travail permet par la suite de créer les tâches associées à la tâche parent, dites « tâche enfant ». Une tâche est créée par impact identifié.

Voici le résultat de l'analyse d'impact du changement dans notre projet :

IMPACT	MACRO TACHES RESULTANTES	RESPONSABILITES
Environnement,	Vérification de l'impact HSE, MAJ des	HSE / Service médical
Sécurité	fiches de postes / instructions	
Développement	Etude de faisabilité : pré requis	Développement industriel
industriel	techniques et réglementaire,	
	réalisation des essais de faisabilité	
Produit (Qualité	Validation de nettoyage (stratégie et	Développement industriel,
et Sécurité)	documentation)	CQ (laboratoire),
		Production
Documentation	MAJ documentaire	Production, QVM, HSE
Logistique	Gestion des stocks et planification :	Customer service
	approvisionnement, codes articles	
	SAP, planning de production	
Fournisseur	Qualification fournisseur	AQ Fournisseur
	(questionnaire, audit), MAJ documents	
	contractuels	
Achat / Finances	Coût produit, coût prestation	Controlling

4.2 LES TESTS PRELIMINAIRES A LA VALIDATION DE NETTOYAGE

Comme cela a été évoqué précédemment, nous devons tester la compatibilité des principes actifs avec le Kophanios SP3 pour vérifier la présence ou l'absence de produits de dégradation toxique et les quantifier s'il peut s'en former. Nous devons également valider la méthode de prélèvement et la méthode analytique de recherche du Kophanios SP3 par le COT dans les swabs.

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

Dans le développement de la stratégie et le calcul des coûts, nous avions inclus le recrutement d'une personne à temps plein pour la réalisation des essais en interne. Cependant, après discussion avec la responsable du laboratoire de Contrôle Qualité, compte-tenu de nos délais courts et du manque de ressources humaines, le laboratoire n'est pas en mesure de débuter les tests pour le moment. De plus, le recrutement et la formation du technicien risque de durer au moins un mois, ce qui va nous faire perdre du temps dans l'exécution du projet. Nous avons donc pris la décision, en accord avec le laboratoire de Contrôle Qualité, de sous-traiter les analyses à des sociétés prestataires.

Nous essayons d'anticiper la réalisation de ces analyses. En effet, tant que nous n'aurons pas ces résultats, nous ne pourrons pas réaliser d'essais de revalidation de nettoyage car cette étape est un prérequis pour la validation du nettoyage.

De plus, nous allons devoir tester la compatibilité du Kophanios SP3 avec les principaux matériaux de nos équipements de production. Les matériaux définis comme représentatifs de nos équipements sont l'inox et le silicone. Après avoir convenu avec Anios que ces analyses seraient à leur charge, nous leur avons fourni les matériaux et attendons les résultats.

4.3 L'AGREMENT DU FOURNISSEUR ET SA CERTIFICATION

L'approvisionnement de matières premières, articles de conditionnement, consommables critiques, services ne doit se faire qu'auprès de fournisseurs agréés ; la démarche d'agrément étant procédurée, elle doit être respectée.

Les détergents sont définis comme des consommables critiques par notre procédure de classification des consommables. Pour passer commande et pouvoir réceptionner le détergent, nous devons donc agréer Anios pour le Kophanios SP3.

Puisque nous souhaitons mettre en place un allègement de prélèvement, et/ou une délégation de contrôle/prélèvement avec le fournisseur, nous devons, selon notre procédure interne, réaliser un audit sur le site d'Anios. Le but de l'audit sera d'évaluer la conformité de son système qualité et son aptitude à réaliser la fabrication des détergents (conformité des installations, procédés, matières, personnel, locaux et équipements et la conformité réglementaire) par rapport aux référentiels officiels (BPF) et à la politique Abbott.

De plus, l'audit permettra d'évaluer les contrôles et/ou modalités de prélèvements effectués par Anios. La finalité de cet audit devrait permettre de mettre en place un agrément avec Anios pour la Kophanios SP3. Il faudra ensuite mettre en place une démarche de certification pour permettre l'allègement de prélèvement, et/ou la soustraitance de prélèvement et/ou de contrôle.

Le processus de certification va consister à évaluer le fournisseur sur 3 lots différents de Kophanios SP3. Sur la base d'une comparaison des résultats de contrôle entre le fournisseur et ceux de notre laboratoire de Contrôle Qualité, celui-ci va se prononcer sur l'équivalence ou non des résultats obtenus. Si les résultats sont conformes, alors l'Assurance Qualité Support pourra rédiger un rapport de certification incluant la soustraitance de contrôle.

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

Dans l'attente de la réalisation de l'audit et de la conclusion du rapport d'audit qui statuera sur la conformité du fournisseur et son aptitude à effectuer les opérations de contrôle et/ou de prélèvements, nous allons créer selon les procédures qualité internes une FIQ (Fiche Information Qualité) provisoire limitée dans le temps et pour des quantités nécessaire à la réalisation des essais de revalidation de nettoyage. Une fois Anios agréé pour le Kophanios SP3, la FIQ sera rendue permanente.

4.4 LA MISE A JOUR DOCUMENTAIRE

Le fait d'introduire le Kophanios SP3 nous oblige à mettre à jour toute la documentation relative aux procédés de nettoyage.

Dans un premier temps, nous devons mettre à jour la procédure « MACO » et le protocole de validation des procédés de nettoyage en calculant le critère d'acceptation pour le Kophanios SP3.

Les critères d'acceptation pour les détergents sont calculés selon la formule de NOEL basée sur la toxicité puis sont exprimés en mg/0,01m², en appliquant la formule suivante :

$$CA = \frac{1}{1000} \times \frac{LD50 \times FE \times 70 \times taille \ minimale \ du \ lot \ B \times 0,01}{dose \ maximale \ journalière \ du \ produit \ B \times S'}$$

Avec:

- FE désigne un facteur empirique égal à 5x10-4
- LD50 par voie orale chez le rat (sauf mention contraire) du produit considérée (mg/kg)
- Taille minimale du lot B (unités)
- 70 kg désigne le poids d'un adulte
- Dose maximale journalière de B (unités)
- S', surface en contact avec le résidu recherché en tenant compte de l'ensemble du procédé de fabrication
- 0,01m² correspond à la surface prélevée par swabb

Sachant que la DL50 par voie orale chez le rat du Kophanios SP3 est de 3 283 mg/kg, le critère d'acceptation est de 2,257mg/100cm².

Le critère d'acceptation du CIP 92 étant de 2,538 mg/100cm², le résultat du Kophanios SP3 est donc très proche de celui du CIP92.

De plus, une revue de l'historique de tous les résultats de prélèvements de validation de nettoyage a montré que les résultats retrouvés sont toujours très inférieurs par rapport à ces critères d'acceptations. Cela veut dire que si les détergents Anios sont aussi efficaces que les détergents Ecolab, nous ne devrions pas avoir de non conformités concernant les quantités de résidus de détergents pendant les essais de validation.

Nous devrons également mettre à jour les procédures de nettoyage. Chaque procédure devra être mise à jour dès la fin des essais de revalidation. Tous les documents faisant

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

mention du CIP92 devront être mis à jour par le propriétaire du document pour ajouter le Kophanios SP3.

4.5 LA STRATEGIE DE LA REVALIDATION DE NETTOYAGE

Le CIP 92 est utilisé pour le nettoyage automatisé ce qui comprend le lavage en machine à laver et le nettoyage en place des équipements.

La stratégie de revalidation de nettoyage suite au changement de détergent va consister à différencier les deux types de nettoyage.

La méthode de nettoyage en machine à laver est défini par un programme de lavage identique quel que soit le produit à nettoyer : c'est le même principe que la machine à laver que nous possédons dans nos cuisines. Les plans de chargement des pièces sur les paniers sont validés lors de la validation de nettoyage. La stratégie de revalidation va consister dans un premier temps à différencier les pièces prélavées ou non avant le lavage en machine à laver. Ensuite, dans un deuxième temps, puisque nous ne changerons pas les plans de charge, nous allons définir pour les principes actifs worst-case, les plans de charge les plus critiques en fonction de :

- la nettoyabilité des pièces (facile ou difficile),
- la géométrie des pièces,
- la difficulté à valider le nettoyage de certaines pièces (à partir de l'historique des résultats de validation de nettoyage).

L'effort de revalidation de nettoyage portera donc sur ces plans de chargement.

Concernant le nettoyage en place des équipements, chaque équipement possède une ou plusieurs recettes de nettoyage en fonction de l'introduction des produits sur le site. En effet, si un produit plus difficile à nettoyer a été introduit après les autres, et que la recette de nettoyage déjà validée n'est pas suffisante pour nettoyer ce produit, alors une autre recette a été développée pour le produit.

Nous avons décidé dans un premier temps de réaliser un essai de validation de nettoyage pour chacune des recettes développées sur les équipements afin de vérifier l'efficacité des détergents Anios sur toutes les recettes. Ensuite, si les résultats sont satisfaisants (c'est-à-dire que les critères d'acceptation sont respectés et que les résultats sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus en validation initiale), il sera possible de n'exécuter que les 3 essais de revalidation de nettoyage seulement pour le nettoyage des produits worst-case.

La ligne de granulation a été choisie comme l'équipement pilote du projet, compte-tenu du fait que l'équipement est le plus difficile à nettoyer (comme cela a été expliqué précédemment). Le premier essai de nettoyage ayant été satisfaisant, cela est un bon point de départ pour le projet.

4.6 LA PLANIFICATION DES ESSAIS DE REVALIDATION DE NETTOYAGE

La planification de la production est très complexe car elle est réalisée un mois à l'avance. Il faut donc savoir à l'avance quelle va être la production planifiée pour pouvoir programmer les essais dans le planning. De plus, pour pouvoir comparer les

Troisième partie : application au projet de changement d'agent de nettoyage

résultats de la revalidation avec ceux déjà obtenus en validation de nettoyage, nous devons nous placer dans les mêmes conditions : même temps d'attente sale des équipements et même nombre de lots par campagne. Or la production de routine n'est jamais exactement dans les mêmes conditions que la validation : en effet, le temps d'attente sale est souvent très court, et parfois, le nombre de lots avant le lavage ne correspond pas au maximum de lots validés.

Au niveau logistique, il faut gérer l'approvisionnement en détergent. Pour cela, nous avons créé un code article dans le système de gestion SAP. Il a aussi fallu créer un emplacement au magasin et installer un système de rétention sous celui-ci. En effet, les détergents sont des produits classés dangereux, leur rangement est donc sécurisé. Une gamme de contrôle est également créée dans la fiche article pour permettre sa libération par le laboratoire de Contrôle Qualité et son utilisation en production. Cette gamme de contrôle reprend les tests effectués par Anios dans le certificat d'analyse accompagnant les produits.

5 **CONCLUSION**

Le projet est actuellement dans le début de sa phase de conception. La phase de faisabilité a été relativement longue avant d'arriver à la finaliser et avoir une décision du comité Projets.

En effet, ce projet est assez atypique dans son origine. Choisir de changer les détergents pour une raison de réduction des coûts lorsque la validation de nettoyage est pratiquement terminée n'est pas commun. La réaction du personnel a été relativement réticente car la validation de nettoyage est un travail qui est long et qui nécessite beaucoup d'énergie. Ce changement de détergent, qui ne change pas le travail de nettoyage en routine à demander beaucoup d'efforts pour son implémentation. Il m'a fallu beaucoup de ténacité et de persuasion pour impliquer les équipes et montrer l'intérêt du projet.

De plus, c'est un projet qui implique beaucoup de services sur le site. Il m'a fallu savoir être patiente dans l'avancement du projet en fonction de la disponibilité du personnel et savoir fédérer les équipes qui ont des objectifs différents du mien.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. F.Sliwinski, Le nettoyage, un élément majeur de l'assurance qualité : techniques et validation, Th D Pharm, Lille, 1995
- 2. E. Lamouille, De la mise au point à la validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique, Ph D Pharm, Clermont I, 2004
- 3. D. Kluger, Pochard, Mrozek, Schlusser, Vogele, Bousser et al, Hygiène en industrie alimentaire, Henkel France SA, 1981, 116 p.
- 4. Le nettoyage en salle propre, guide, méthodes et bonnes pratiques. Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels, 5e édition, 2005
- 5. Cleaning Validation and Critical Cleaning Processes, Conference Proceedings IVT, June 19-20 2002; Dublin, Ireland.
- 6. Bailly J. Stratégie de validation de nettoyage en industrie chimique et pharmaceutique. Thèse de doctorat d'état de pharmacie. Lyon : Université Claude Bernard ; 2004. P1-128
- 7. Laban F, Cauwet M, Champault V, Dampfhoffer P R, Delestre E, Detoc S et al. Validation of cleaning procedures. S.T.P Pharma Pratiques. 1997 Juillet; 2:87-127
- 8. Oursel M-H, Bonissent D, Diversey J. La chimie de base du nettoyage. Salles propres. 2007 Avril ; 49 : 18-21
- 9. F. Laban, M. Cauwet, V. Champault, P.R. Dampfhofter, 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
- 10. Laban F, Bouloumie C, Bousquet-Bedu M, Cavil J, Dumant A, Durant F et al. Choix et qualification des produits détergents et désinfectants. S.T.P Pharma Pratiques. 1999 Septembre; 3:251-257
- 11. Guide to inspections of validation cleaning processes, FDA, July 1993.
- 12. Bonnes Pratiques de Fabrication. Version 2014/1 bis, ANSM
- 13. Bousquet-Bedu M, Dumant A. Site pharmaceutique multiproduits : méthode de groupage en vue de simplifier la validation de nettoyage. S.T.P Pharma Pratiques. 2000 Octobre ; 5 :274-278
- 14. PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Cooperation scheme) Recommendations PI 006-1, Recommendations on validation master plan, installation and operation qualifications, non-sterile process validation, cleaning validation, September 2007
- 15. J.P. Vanhooydonck, Validation de nettoyage : un point clé des BPF, S.T.P. Pharma pratiques 10 (5) 266-269, 2000

- 16. Comptoir de la droguerie. Schéma du Cercle de Sinner. [En ligne]. 2010 janvier [consulté le 15/10/2014] Consultable à l'URL : http://www.comptoir-droguerie.fr/seo/produits-entretien.html
- 17. Bigot R., Lemaire P. Validation des opérations de nettoyage des équipements de production. Salles propres. 2014 octobre ; 93 : 29-42
- 18. Raynaud M. Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales. Thèse de doctorat d'état en pharmacie. Limoges : Université de Limoges;2011. p.1-120
- 19. Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) guidelines, Annex 15, EMA [en ligne] http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm, [consulté le 23/10/2014]
- 20. Photographie d'un écouvillon. [En ligne]. [Consulté le 15/10/2014] Consultable à l'URS : http://www.bacs.com

ANNEXES

Risques	Cause	Conséquence	Moyens de maîtrise du risque	Risque résiduel		
Qualité :	Qualité :					
	L'action détergente du Kophanios SP3 n'est pas suffisante	Contamination du prochain produit fabriqué	Vérification visuelle de l'équipement après chaque nettoyage Emission d'un rapport d'anomalie suite au nettoyage	=> Risque qualité à maîtriser par des essais de validation de nettoyage		
Ne pas satisfaire le critère d'acceptation visuellement propre	La phase de rinçage n'est pas suffisante avec le Kophanios SP3		pH et tension de surface Pas de modification des paramètres temps, température et action mécanique Même concentration d'utilisation quel que soit le détergent Solubilité: les détergents sont des produits liquides constitués en grande partie d'eau, ils sont donc autant solubles l'un et l'autre dans l'eau			
Ne pas satisfaire le critère d'acceptation visuellement sec	Phase de séchage de la recette de nettoyage n'est pas suffisante	Facteur favorisant la croissance microbienne sur l'équipement	Pas de modification des paramètres des phases de séchage dans les recettes de nettoyage	=> Risque qualité maitrisé		

Incompatibilité des principes actifs avec le Kophanios SP3 : formation de produits de dégradation	Formulation différente du Kophanios SP3 par rapport au CIP 92 engendrant une réaction physico- chimique entre le principe actif et l'agent de nettoyage	Présence de produits de dégradation non identifiés, potentiellement toxiques après le nettoyage => Contamination de l'équipement, risque patient	A réaliser : tests de compatibilité pour chaque principe actif : quantification de la formation des produits de dégradation du principe actifs (< 0,1%)	=> Couple Eprosartan/Kophanios SP3: aucun risque résiduel, risque qualité maîtrisé (formation de produits de dégradation < 0,1%) => Risque qualité à maitriser pour tous les autres couples PA/détergents
Résidus d'agent de nettoyage sur les équipements	Composition chimique du Kophanios SP3 différente du CIP 92 Le rinçage n'est pas suffisant pour éliminer le détergent	Contamination de l'équipement par des résidus de détergents non éliminés par le procédé de nettoyage	Pas de modification des paramètres temps, température et action mécanique Même concentration d'utilisation quel que soit le détergent Solubilité: les détergents sont des produits liquides constitués en grande partie d'eau, ils sont donc autant solubles l'un et l'autre dans l'eau	=> Risque qualité à maitriser : réaliser des prélèvements pour valider l'absence de résidus supérieurs au critère d'acceptation du Kophanios SP3

Résidus de principes actifs sur les équipements lavés	Activité détergente du Kophanios SP3 différente de celle du CIP 92	Contamination de l'équipement par des résidus de principes actifs non éliminés par le procédé de nettoyage => Contamination croisée	Etude comparative physico-chimiques Ecolab-Anios, reflet de leur activité détergente : pH et tension de surface équivalents Essai Ligne de granulation Recette Epro : valeurs équivalentes à celles retrouvées en VN initiales Valeur maxi = 0,49 mg/L = Seuil de Détection	=> Risque qualité à maitriser : réaliser une validation de nettoyage avec prélèvements montrant l'absence de résidus de principes actifs supérieurs au critère d'acceptation
Contamination microbiologique des équipements	Formulation différente entre le Kophanios SP3 et le CIP 92	Contamination microbiologique des produits fabriqués	Gamme de pH équivalente entre le Kophanios SP3 et le CIP 92 : pH ≥ 11,5 Les sources de contamination microbiologiques de l'équipement ne sont pas modifiées. La finalité d'un détergent n'est pas à visée antimicrobienne	=> Risque qualité maitrisé, pas d'action supplémentaire

Incompatibilité du détergent avec les matériaux représentatifs (inox, silicone)	Formulation différente des détergents	Altération des matériaux - Relargage - Durée de vie plus courte des équipements	A réaliser : tests de compatibilité avec nos matériaux (Inox et silicone) par Anios A réaliser : audit Anios pour sous-traiter les tests de compatibilité	=> Risque qualité à évaluer en fonction des tests de compatibilité
Absence de méthodes analytiques validées pour la recherche des résidus de Kophanios SP3	La méthode du COT est spécifique à chaque détergent	Absence de méthodes pour quantifier les résidus de Kophanios SP3	A réaliser : validation de la méthode analytique du COT pour la recherche du Kophanios SP3 dans les prélèvements par écouvillonnage A réaliser : validation de la méthode de prélèvement	=> Risque qualité à maîtriser : réaliser la validation analytique
Utilisation de méthodes de nettoyage non efficace	Levée du statut validé actuel du fait du changement de détergent	Contamination des équipements et des produits	Développement d'une stratégie de validation pour encadrer le changement de détergent	=> Risque qualité à maîtriser par l'exécution de la stratégie de validation définie dans le plan de validation

Risques	Cause	Conséquence	Moyens de maîtrise du risque	Risque résiduel		
Risque organisation	Risque organisationnel :					
Libération d'un lot produit sur un équipement dont le nettoyage n'est pas validé et qui n'a pas fait l'objet d'une vérification	Nettoyage non validé pour le Kophanios SP3	Contamination du produit, Ecart BPF, risque patient	A réaliser : Organisation à définir	Risque à maitriser par organisation adaptée		
Risque ressources	Vérification nettoyage nécessaire avant libération	Libération retardée, besoin de ressources additionnelles (CQ, AQ, UP1, QVM)	A réaliser : identification des besoins en ressources additionnelles et recrutement ad'hoc, simulation des libérations retardées avec impact OTIF	A définir		
Risque de confusion des détergents lors des nettoyages	Organisation dans un contexte de changement plus favorable à l'erreur	Rapport d'anomalies, vérification de nettoyage supplémentaire, retard de libération	Procédures opératoires mis à jour aux postes de travail Informations et suivis réguliers auprès des opérateurs Organisation fine dans les différentes laveries (signalétique,)	Risque à maîtriser		

Risques	Causes	Conséquences	Moyens de maitrise du risque	Risques résiduels		
HSE:	HSE:					
Nuisance pour l'environnement	Formulation différente des détergents	Impact écologique : contamination de l'environnement	La FDS du Kophanios est disponible et ne montre pas de risques supplémentaires par rapport au CIP 92. 1er essai DP 279594: pas d'impact sur la station d'épuration	=> Risque HSE maitrisé, pas d'action supplémentaire à mettre en place		
Toxicité pour l'opérateur	Formulation différente des détergents	Dommage pour la santé des opérateurs	La FDS du Kophanios est disponible et ne montre pas de risques supplémentaires par rapport au CIP 92. Les EPI actuels sont adaptés pour protéger les opérateurs du Kophanios SP3	=> Risque HSE maitrisé pas d'action supplémentaire à mettre en place		

Université Bordeaux 2 U.F.R. SCIENCES PHARMACEUTIQUES DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE Année Universitaire 2013/2014

Nom : BARICAULT **Prénom** : Ameline

Titre de la thèse: Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas

pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage

Mots-clés: Validation – Nettoyage – Industrie pharmaceutique – Détergent

Résumé:

Aujourd'hui le nettoyage est un point clé de la maitrise de la qualité du produit fini, donc la conception et l'optimisation des procédés de nettoyage sont devenues une activité à part entière pour la fabrication des médicaments.

Dans une première partie, il sera d'abord question de la connaissance de la contamination pour permettre une meilleure maîtrise du nettoyage, en adaptant le procédé de nettoyage aux salissures à éliminer. Nous nous intéresserons particulièrement aux agents de nettoyage utilisés pour leur action détergente.

Ainsi, dans la deuxième partie, nous pourrons traiter de la validation de nettoyage qui occupe une place stratégique pour assurer l'efficacité et la reproductibilité du procédé de nettoyage. Nous nous intéresserons aux étapes préalables à réaliser avant la validation et aux étapes de validation à proprement parlé.

Enfin, la dernière partie sera consacrée au projet de changement d'agent de nettoyage en industrie pharmaceutique. Nous mesurerons l'impact de ce changement sur l'état validé des procédés de nettoyage et détaillerons la stratégie envisagée pour maitriser ce changement.

Membres du jury:

Président : Mr Pierre Tchoreloff, Professeur à l'Université de Bordeaux

Membres extérieurs :

Mr Hervé Deviller, Responsable Qualification/Validation/Métrologie, Abbott Healthcare SAS (Châtillon s/ Chalaronne)

Madame Muriel GRELLET, Responsable Qualité Fournisseur, Ceva Santé Animale (Libourne)