HAL open science

Validation et optimisation du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique dans un flux de production dédié

Manon Lacosse

To cite this version:

Manon Lacosse. Validation et optimisation du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique dans un flux de production dédié. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03196758

HAL Id: dumas-03196758

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03196758v1

Submitted on 13 Apr 2021

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

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

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année universitaire 2020 Thèse n°33

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par LACOSSE Manon

Née le 4 avril 1994 à Bruges

Le 17 mars 2021

Validation et optimisation du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique dans un flux de production dédié

Sous la direction de Cécile DE VERDELHAN

Membres du jury :

M. DECENDIT Alain	Président
Mme DE VERDELHAN Cécile	Directeur
Mme KUHNER Caroline	Jury

REMERCIEMENTS

A Monsieur Alain Decendit,

De me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci beaucoup.

A Cécile,

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements à Cécile, ma responsable durant mes deux années d'apprentissage. Merci de m'avoir très vite accordée toute votre confiance, j'ai pu réaliser des missions très intéressantes et me sentir utile au sein du service. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je vous en suis très reconnaissante. Merci pour tout.

A Caroline,

Merci Caro pour ton soutien durant mes années d'apprentissage, tes conseils et ta motivation m'ont beaucoup aidée. Je suis heureuse d'avoir pu faire ta connaissance et j'espère que l'on pourra être collègues encore un bon moment sur ce site.

A mes parents,

Cette réussite je vous la dois en grande partie. Vous m'avez offert un cadre de vie idéal et m'avez toujours encouragée tout au long de ces longues études. Sans vous je ne serais pas la femme et pharmacienne que je suis aujourd'hui. Vous avez toujours été là pour moi et je serai toujours là pour vous. Je vous aime fort.

A ma sœur,

Toi aussi ma petite sœur tu as contribué à ma réussite à ta façon. Merci pour ta bonne humeur quotidienne et merci d'être là, j'ai beaucoup de chance d'avoir une sœur comme toi.

A Jean-Baptiste,

Tu m'auras soutenue du début à la fin, durant toutes ces années. Tu as toujours cru en moi et ta présence à mes côtés m'a permis de surmonter ces longues années d'études. Je t'aime.

A mes grands-parents,

Merci à mes Mamies pour votre soutien et vos encouragements. Mes Papis doivent être très fiers de moi là-haut …

A mes copines pharmaciennes,

Coralie, Lucie, Laura pour ces longues années de cours, de TP, d'examens .. On aura partagé de supers moments ensemble et ces années à vos côtés resteront inoubliables. Merci pour cette belle amitié.

Océane et Eugénie qui comme moi ont eu la brillante idée de rallonger ces études avec une école d'ingénieur. On aura réussi ce défi, malgré des hauts et des bas et des soirées de travail interminables, ensemble !

A mes amies,

Emilie, Audrey, Marion, à mes copines de lycée et à toutes celles que je n'ai pas citées.

A mes collègues,

Merci à tous mes collègues de Sanofi, opérateurs, amies, agents de maîtrise .. A toutes les personnes que j'ai rencontré sur ce site, vous avez vous aussi contribué à ma réussite.

Et à tous les autres,

A ma famille : mon Tonton, ma tante, mes cousins et cousines, Sylvie …

A ma belle-famille.

A tous ceux que je n'ai pas cités …

Vous aussi avez joué un rôle important.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS 3
TABLE DES MATIÈRES 6
TABLE DES FIGURES 9
TABLE DES TABLEAUX 10
LISTE DES ABRÉVIATIONS 11
INTRODUCTION 12
PREMIERE PARTIE : MAITRISE DE LA CONTAMINATION 14
1. La contamination 15
1.1. Les contaminants existants 15
1.1.1. Les contaminants particulaires 15
1.1.2. Les contaminants microbiologiques 16
1.1.3. Les contaminants chimiques 16
1.2. Les sources de contamination 17
1.2.1. Personnel 17
1.2.2. Environnement 17
1.2.3. Matériel de production 18
1.2.4. Méthodes 18
1.2.5. Matières premières 18
1.2.6. Produits de nettoyage 18
2. Prévention de la contamination 19
2.1. Main d'œuvre 19
2.1.1. Formation du personnel 19
2.1.2. Règles d'hygiène et d'habillage 19
2.2. Milieu 20
2.2.1. Locaux 20
2.2.2. Gestion des flux 21
2.2.3. Environnement contrôlé 21
2.3. Matériel 22
2.4. Matières 22
2.5. Méthodes 23
2.6. Management 23
3. Moyen de lutte contre la contamination : le nettoyage 24
3.1. Action du nettoyage(6) 24

3.1.1. Le mouillage 24
3.1.2. Fragmentation / dispersion 25
3.1.3. Mise en suspension 25
3.2. Paramètres critiques 25
3.3. Principes fondamentaux du nettoyage(8) 26
3.4. Détergents 27
3.4.1. Détergents acides 29
3.4.2. Détergents alcalins 29
3.4.3. Tensioactifs(9) 30
3.4.4. Agents chélatant ou séquestrant 31
3.5. Types de nettoyage 31
3.5.1. Nettoyage manuel 31
3.5.2. Nettoyage semi-automatique 32
3.5.3. Nettoyage automatique : NEP 32
DEUXIEME PARTIE : VALIDATION DU NETTOYAGE 33
1. Validation de nettoyage 34
1.1. Objectifs 34
1.2. Contexte règlementaire 35
1.3. Acteurs et responsabilités 35
2. Prérequis de validation 37
2.1. Recette de nettoyage 37
2.2. Procédure de nettoyage 37
2.3. Qualification des équipements 38
2.4. Formation des opérateurs 38
2.5. Critères d'acceptation(12) 39
2.5.1. Contrôle visuel 39
2.5.2. Règle du millième 39
2.5.3. PDE 40
2.5.4. Règle des 10 ppm 40
2.5.5. Détergent résiduel 41
2.5.6. Contamination microbiologique 41
3. Méthodologie de validation 42
3.1. Détermination des produits « worstcase » ou « pire des cas » 44
3.1.1. Solubilité 44
3.1.2. Toxicité 45
3.1.3. Nettoyabilité 45
3.1.4. Activité thérapeutique 45

3.2. Plan de prélèvement des équipements ... 46
3.3. Principe des analyses réalisées ... 47
3.3.1. Prélèvements par écouvillonnage ... 47
3.3.2. Prélèvements des eaux de rinçage ... 48
3.3.3. Prélèvements par count-tact ... 48
3.4. Organisation documentaire ... 49
3.4.1. Protocole de validation ... 49
3.4.2. Rapport de validation ... 49
4. Suivi périodique et revalidation ... 50
4.1. Validation périodique ... 50
4.2. Revalidation ... 50
TROISIEME PARTIE : OPTIMISATION ET VALIDATION D'UN NETTOYAGE DANS UN FLUX DE PRODUCTION DÉDIÉ ... 52
1. Contexte ... 53
1.1. Flux de production dédié ... 53
1.2. Équipement ... 54
1.3. Recette de nettoyage ... 55
1.4. Procédure de nettoyage ... 57
2. Méthodes d'optimisation ... 58
2.1. SMED ... 58
2.2. Modification de la recette et du produit détergent ... 60
2.3. Optimisation de la procédure de nettoyage ... 62
3. Validation ... 63
3.1. Déroulé des essais de validation ... 63
3.2. Contrôles ... 64
3.3. Nouvelle validation ... 66
3.4. Conclusions ... 67
CONCLUSION ... 69
BIBLIOGRAPHIE ... 71
Annexe 1 : Calcul des critères en fonction de la pièce d'équipement pour la recherche de résidus de principe actif ... 73
Annexe 2 : Calcul des critères en fonction de la pièce d'équipement pour la recherche de résidus de détergent ... 74
Annexe 3 : Recette de nettoyage version 2 ... 75
Annexe 4 : Recette de nettoyage version 3 ... 78
SERMENT DE GALIEN ... 81

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme 6M des sources de contamination 17

Figure 2 : Exemple d'organisation de flux dans une usine de production 21

Figure 3 : Schéma d'action d'un détergent 24

Figure 4 : Cercle de Sinner 26

Figure 5 : Choix d'un détergent en fonction du type de souillure 27

Figure 6 : Méthodologie globale d'une validation 43

Figure 7 : Flux de production dédié 53

Figure 8 : Turbine d'enrobage GLATT 54

Figure 9 : Schématisation d'une rampe de nettoyage dans une turbine d'enrobage 55

Figure 10 : Extrait d'une recette de nettoyage 56

Figure 11 : Schéma de principe d'une boucle de régulation 56

Figure 12 : Déroulement du nettoyage 57

Figure 13 : Différentes phases de la méthode SMED 58

Figure 14 : Analyse Pareto 59

Figure 15 : Mode opératoire de nettoyage 63

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Normes de quantité résiduelle maximale de détergent admissible 41

Tableau 2 : Facteurs de solubilité dans l'eau selon la Pharmacopée Européenne... 44

Tableau 3 : Cotation de la nettoyabilité 45

Tableau 4 : Cotation des éléments de détermination de produit "pire des cas" 46

Tableau 5 : Recette de nettoyage version 2 61

Tableau 6 : Résultats de recherche de PA 64

Tableau 7 : Résultats de recherche de détergent 65

Tableau 8 : Résultats de recherche des CRT 65

Tableau 9 : Résultats de détection du détergent 66

Tableau 10 : Résultats de détection de composants résiduels totaux 67

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

PA : Principe Actif

UFC : Unités formant colonies

EPI : Équipements de Protection Individuelle

CTA : Centrale de traitement d'air

Pa : Pascal (unité de mesure)

CMC : Concentration Micellaire Critique

FDA : Food and Drug Administration

NEP : Nettoyage en place

PDE : Permitted Daily Exposure

DL50 : Dose létale 50

CRT : Contaminants Résiduels Totaux

INTRODUCTION

Durant toutes les étapes de fabrication d'un médicament, ce dernier suit un processus extrêmement réglementé où le respect des bonnes pratiques de fabrication est essentiel. En effet, le médicament doit répondre aux exigences essentielles de qualité, de sécurité et d'efficacité. Les industries pharmaceutiques doivent faire face à de nombreux risques pouvant altérer la qualité du médicament, et ainsi impacter la sécurité du patient.

La contamination croisée est l'un des risques majeurs auxquels sont exposées les industries pharmaceutiques. Cette contamination peut survenir à toutes étapes du cycle de vie du médicament et les sources sont multiples. Par conséquent, la maîtrise des risques de contamination est essentielle pour les industriels, ce qui implique de savoir les détecter. Des moyens de lutte et de prévention doivent alors être mis en place afin de répondre aux exigences règlementaires en constante évolution, toujours dans le but de garantir la qualité du médicament et la sécurité du patient.

Le nettoyage est un moyen de lutte indispensable contre la contamination et fait partie intégrante du procédé de fabrication d'un médicament. La qualité du produit fini dépendra en grande partie du niveau d'assurance de la qualité du procédé de nettoyage.

Des processus d'amélioration ont été déployés dans tous les domaines de l'industrie depuis plusieurs années afin d'optimiser les pratiques et réduire les coûts de production. Les procédés de nettoyage ne sont pas épargnés par cette optimisation, bien au contraire.

Dans un premier temps nous détaillerons les différentes sources de contamination pouvant exister dans l'industrie pharmaceutique et comment les prévenir. Nous aborderons ensuite le nettoyage, moyen de lutte contre la contamination, ainsi que la validation de nettoyage qui est une méthode essentielle pour garantir la qualité. Enfin, un cas pratique d'optimisation et de validation de nettoyage sur un flux de production sera présenté.

PREMIERE PARTIE : MAITRISE DE LA CONTAMINATION

1. La contamination

Lors de la production d'une spécialité pharmaceutique, la contamination est la chose la plus redoutée, elle entraînerait une altération de la qualité du médicament, ce qui aurait pour conséquence un arrêt du process, une recherche de la root cause et bien souvent une destruction du lot qui ne pourrait être délivré sur le marché, la sécurité du patient ne serait plus garantie. La contamination croisée est définie dans les BPF comme étant une libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs ou organismes issus de matières premières, substances actives, produits en cours de fabrication ou encore de résidus présents sur les équipements ou bien les tenues des opérateurs(1).

1.1. Les contaminants existants

Il existe différents types de contaminants que l'on peut classer en trois catégories(2) :

1.1.1. Les contaminants particulaires

Les contaminants particulaires regroupent toutes les substances qui n'entrent pas dans la composition du produit fabriqué. Cela peut-être des particules inertes, poussières ou bien encore des fibres. Les sources des contaminants particulaires sont multiples : humaine, matières premières, excipients, fûts contenant les matières, cartons …

L'air ambiant est le principal vecteur de ces contaminants particulaires, en effet il véhicule ces contaminants et ces derniers peuvent alors se retrouver au contact de poudres, liquides et sur les surfaces d'équipements de production par exemple.

Il existe des compteurs de particules permettant de quantifier et ainsi de détecter une potentielle contamination particulaire. Pour une taille de particules donnée, il existe un nombre maximal de particules par unité de volume suivant la classification de la zone de travail.

1.1.2. Les contaminants microbiologiques

Les contaminants microbiologiques sont des bactéries, levures, moisissures et virus, c'est-à-dire des organismes vivants. Dans des conditions favorables de température et d'humidité, les microorganismes se développent facilement et rapidement pour coloniser les surfaces d'équipements ainsi que les produits.

Il existe différentes techniques permettant d'identifier et de quantifier les contaminants microbiologiques présents dans un environnement. L'une des méthodes les plus couramment utilisées est la culture cellulaire sur milieu gélosé, elle permet le dénombrement par comptage des unités formant colonies (UFC).

1.1.3. Les contaminants chimiques

Les contaminants chimiques sont des résidus de PA, d'excipients mais aussi d'agents de nettoyage. La plupart des contaminations chimiques ont pour origine une contamination croisée. Nous pouvons distinguer deux types de contaminations croisées (3) :

- La contamination successive : elle se produit lorsqu'un même équipement est utilisé pour fabriquer deux produits différents. Un résidu du produit A va rester dans l'équipement qui va aussi servir à fabriquer un produit B. Ce résidu viendra alors contaminer la fabrication du produit B.
- La contamination simultanée : elle peut survenir lorsque deux produits différents sont fabriqués en même temps dans deux zones très proches. Par l'intermédiaire du personnel ou du matériel, des résidus peuvent être transportés d'une zone à l'autre et ainsi engendrer une contamination.

Ces contaminants chimiques font l'objet d'un suivi quantitatif, en effet il est possible de définir des critères d'acceptation pour chaque type de contaminant chimique. Ces critères d'acceptation sont utilisés lors du contrôle du produit fini en laboratoire de contrôle mais également lors de validations de nettoyage. Les méthodes d'analyses et essais utilisés dans les laboratoires de contrôle sont décrits dans les différentes pharmacopées existantes dans le monde.

1.2. Les sources de contamination

La méthode 6M ou 5M (si l'on ne tient pas compte du management) est très largement utilisée dans l'industrie pour représenter le plus simplement possible un problème donné et rechercher les causes racines afin de trouver une ou des solutions adaptées et ainsi éviter la récurrence de ce problème.

Ainsi, les différentes sources de contamination peuvent être résumées à l'aide d'un diagramme 6M, comme représenté sur la figure 1 ci-dessous(4) :

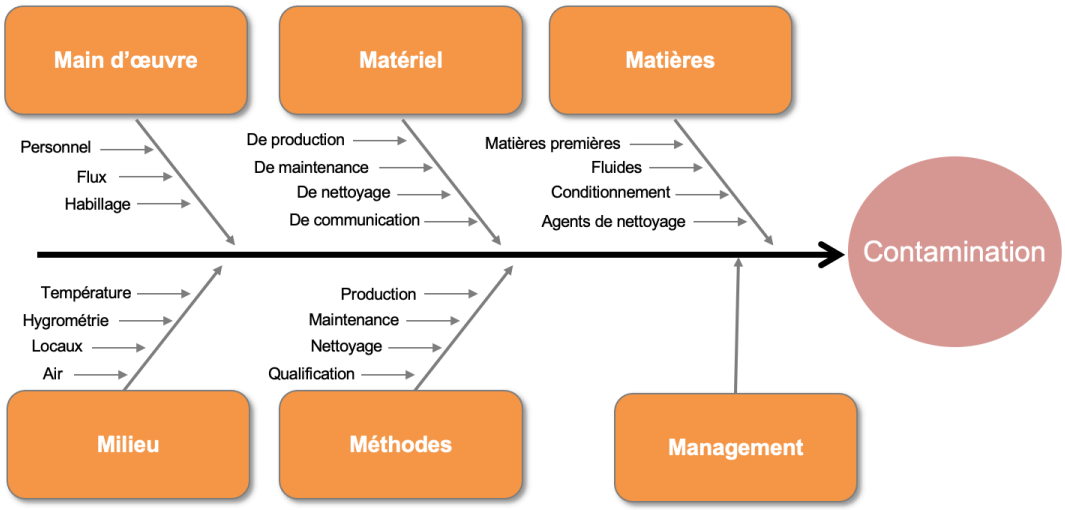


Figure 1 : Diagramme 6M des sources de contamination

1.2.1. Personnel

Le personnel est la principale source de contamination. En effet, une personne peut générer une contamination très importante : le nombre de particules qu'elle émet par minute peut varier d'environ 100 000 au repos à 30 millions en forte activité(5). De plus, 80% des microorganismes provenant de l'homme se transmettent par les mains.

1.2.2. Environnement

L'environnement de travail peut être vecteur de nombreux contaminants avec l'air ambiant qui peut facilement véhiculer des contaminants provenant des personnes, des matières etc … La température et l'hygrométrie sont également des paramètres à contrôler pour éviter tout développement de microorganismes notamment. Les sols, murs et plafonds des ateliers de fabrication sont également sources de poussières et autres particules.

1.2.3. Matériel de production

Le matériel utilisé pour la fabrication de produits ou le nettoyage d'équipements peut également être source de contamination suite à son usage souvent quotidien et donc à son usure. Le matériel annexe tel que les ordinateurs, stylos, feuilles papier sont également des sources de contamination potentielles. Le matériel de manutention utilisé pour différents produits et dans différentes zones est également une source de contamination potentielle.

1.2.4. Méthodes

Les méthodes mises en place pour la production de médicaments tels que les opérations de maintenance, les validations et/ou qualifications d'équipements ou de process de fabrication doivent être maîtrisées afin d'éviter toute contamination lors de ces opérations. Aussi, le non-respect des procédures applicables au site de production par le personnel entraînera potentiellement des contaminations.

1.2.5. Matières premières

Les matières premières en elles-mêmes peuvent être source de contamination particulaire ou microbiologique, mais aussi leur conditionnement (cartons, liens inviolables). Aussi, les fluides utilisés dans les process de fabrication ou de nettoyage sont potentiellement des sources de contamination importantes.

1.2.6. Produits de nettoyage

Les produits de nettoyage sont également considérés comme source de contamination s'ils ne sont pas correctement utilisés ou si le procédé de nettoyage n'est pas optimal.

2. Prévention de la contamination

A partir du diagramme 6M précédent (figure 1), il est alors facile d'identifier les actions préventives à mettre en place afin de prévenir l'apparition de toute contamination en production. Le management, le « 6e M », tient une place primordiale dans la prévention de la contamination. En effet c'est ce management qui va permettre de gérer tout le système d'assurance de la qualité mis en place dans une industrie pharmaceutique afin de lutter contre la contamination.

2.1. Main d'œuvre

La main d'œuvre est un paramètre extrêmement important à prendre en compte et qui doit être maîtrisé. Grâce à leur formation, leur tenue ou encore leur comportement, les opérateurs de production participent à réduire leur risque de contamination.

2.1.1. Formation du personnel

Des formations de sensibilisation aux principes de bonnes pratiques de fabrication de médicaments sont organisées sur le site à l'arrivée de toute nouvelle personne amenée à travailler dans l'usine, comme le préconise le chapitre 2 du guide BPF. Cette sensibilisation inclut également les règles d'habillage et d'hygiène à respecter en fonction de l'activité qu'exercera l'opérateur. Cette formation doit être renouvelée chaque année pour tout le personnel afin de maintenir une bonne connaissance des BPF et du système de qualité.

De plus, les nouveaux arrivants doivent prendre connaissance de nombreuses procédures, générales au site et propres au service dans lequel ils sont affectés, afin d'être formés et qualifiés pour toute opération qu'ils devront réaliser à leur poste de travail.

2.1.2. Règles d'hygiène et d'habillage

Des procédures décrivant précisément les règles d'hygiène et d'habillage sur le site de production doivent obligatoirement être mises en place et comprises par toutes les personnes qui seront amenées à pénétrer dans une zone de production. En effet, l'homme est naturellement porteur de millions de bactéries, et afin d'éviter toute contamination, des tenues adaptées doivent tout d'abord être mises à disposition des

opérateurs. Ces tenues constitueront une première barrière aux émissions de contaminants par le personnel. Le port d'EPI tels que les gants et masques participe aussi à la prévention de la contamination. Les procédures spécifiques à l'habillage doivent notamment mentionner :

- Les règles d'habillage dans les vestiaires avant d'entrer dans une zone de production ;
- Les tenues à porter en fonction des zones à environnement contrôlé ;
- La fréquence de changement des tenues ;
- L'entretien des différentes tenues.

De plus, des règles de comportement et d'hygiène strictes doivent être respectées par le personnel. Le chapitre 2 du guide BPF précise qu'il est « interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels » dans les zones de production et de stockage. Le lavage des mains est également obligatoire avant toute entrée et sortie d'une zone de production. Aussi, tout contact entre les produits et les mains des opérateurs est à éviter selon les BPF.

2.2. Milieu

2.2.1. Locaux

Il est écrit dans le chapitre 3 du guide BPF que « les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits ». Les zones dans lesquelles ont lieu des opérations de fabrication et/ou de conditionnement doivent être clairement délimitées et séparées du reste de l'usine.

Les recoins sont à éviter pour faciliter le nettoyage des locaux et ainsi éviter le dépôt de contaminants. De plus, les canalisations d'évacuation doivent être munies de siphons anti-retour, les locaux doivent être correctement éclairés et identifiés lors de la fabrication en cours d'un produit afin d'éviter tout risque de contamination croisée.

2.2.2. Gestion des flux

Dans une zone de production, les flux matières et personnel doivent obligatoirement être distincts et suivre une certaine logique, de la pesée des matières premières à la libération des produits finis. Un exemple d'organisation de flux au sein d'un site de production peut être représenté sur la figure 2 ci-dessous :

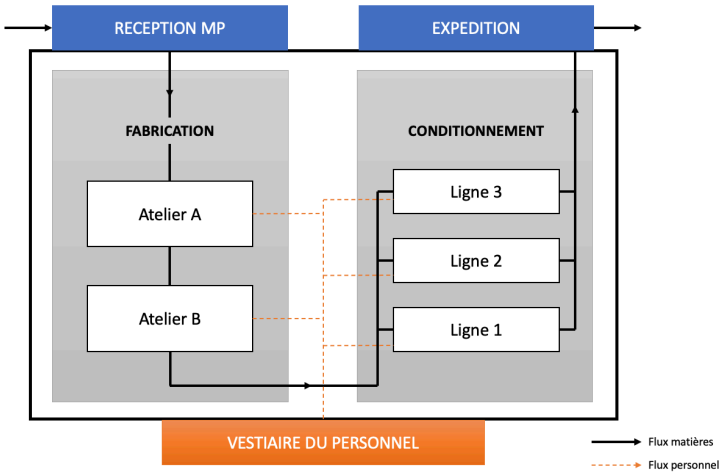


Figure 2 : Exemple d'organisation de flux dans une usine de production

A l'entrée des ateliers, les sas matières doivent également être distincts des sas du personnel. De plus, l'accès aux ateliers doit être réservé spécifiquement au personnel qualifié pour travailler à ce poste de travail.

2.2.3. Environnement contrôlé

L'air ambiant, la température ainsi que l'hygrométrie sont des paramètres critiques qui doivent être contrôlés afin de limiter le risque de contamination. En effet, une hygrométrie et une température importantes favoriseront le développement de microorganismes. Pour contrôler l'environnement dans lequel est fabriqué un produit, l'air doit être filtré et renouvelé en permanence afin de ne pas être porteur de contaminants, à l'aide d'un système de traitement d'air (CTA).

Ce système de traitement d'air permet également de maintenir une cascade de pressions entre les ateliers, sas et le reste de l'usine. Cette cascade est réalisée en apportant un volume d'air neuf supérieur au volume d'air repris, la pression étant la plus élevée dans la zone propre et décroissante vers les zones moins propres. Ceci permet d'éviter l'entrée de tout contaminant dans les ateliers. Les valeurs de pressions différentielles entre deux zones sont généralement comprises entre 10 et 20 Pa.

2.3. Matériel

Tout comme les locaux, le matériel utilisé doit être conçu et adapté pour convenir aux opérations à réaliser. Un matériel non conforme ou non qualifié entraînerait des risques non négligeables de contamination. Le matériel doit être régulièrement entretenu et des maintenances préventives doivent également avoir lieu à intervalles réguliers sur les équipements afin de limiter le risque d'usure et donc de contamination.

De plus, tout le matériel doit être correctement identifié de façon à éviter toute confusion. Par exemple, les trémies et conteneurs doivent obligatoirement être identifiés avec une plaque d'identification indiquant le produit qu'ils contiennent, ou bien s'ils sont à nettoyer ou encore s'ils sont propres et s'ils peuvent être utilisés ou non. Ainsi le risque de contamination croisée sera fortement limité.

Le matériel à nettoyer dans une salle de lavage extérieure à l'atelier dans lequel il se trouve, tel que le matériel de compression (tourelles, poinçons), doit être également correctement identifié. Il doit également suivre un flux défini afin que le matériel sale ne croise pas le matériel propre.

2.4. Matières

Tout comme le matériel, toutes les matières utilisées (principes actifs et excipients) doivent être identifiées à l'aide d'étiquettes présentes sur les conditionnements primaires et secondaires de ces matières. Les articles de conditionnement, produits intermédiaires (semi-finis), produits finis, déchets mais aussi produits de nettoyage sont également concernés. Les produits de nettoyage doivent être identifiés et la date de péremption doit également apparaître clairement sur le produit.

Cette identification tout au long du mouvement des matières au sein de l'usine est essentielle. En effet, une identification erronée conduira à des erreurs de manipulation, des confusions et des erreurs de mises en œuvre des matières lors de la fabrication de produit, et donc à une potentielle contamination croisée.

2.5. Méthodes

Les méthodes mises en œuvre sur un site de production, à savoir les méthodes organisationnelles et de réalisation telles que des procédures, des instructions de fabrication et modes opératoires sont des éléments essentiels. En effet, l'ensemble de ces méthodes permettra de travailler en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication, ce qui permettra de limiter le risque de contamination.

La gestion et le respect des flux comme décrits dans les parties 2.2 Milieu et 2.3 Matériel font également partie des méthodes mises en place pour prévenir la contamination.

2.6. Management

Le management tient une place primordiale dans la lutte contre la contamination. En effet, le manager se doit de contrôler le respect des règles d'hygiène, des tenues d'habillage et du port des EPI par exemple par ses équipes en zone de production. Il est le garant du système d'assurance qualité mis en place sur le site.

3. Moyen de lutte contre la contamination : le nettoyage

Les contaminants particulaires peuvent être détectés à l'œil nu par un simple contrôle visuel. En revanche, les contaminants chimiques et microbiologiques sont indétectables à l'œil nu, ils sont incolores, inodores et invisibles et représentent ainsi un risque important. Si les moyens de prévention de la contamination ne sont pas efficaces ou non respectés, il existe un ultime moyen de lutte, le nettoyage.

3.1. Action du nettoyage(6)

Qu'appelle-t-on nettoyage ? Selon la définition de l'AFNOR, « le nettoyage est une opération qui consiste à éliminer d'une surface donnée toute souillure visible ou invisible pouvant s'y trouver ».

Le nettoyage est réalisé en vue d'éviter les contaminations microbiologiques, les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits. Pour cela, l'utilisation d'un détergent s'avère souvent indispensable. En effet, l'action détergente va permettre de décoller les souillures présentes sur un équipement par l'intermédiaire de trois étapes décrites sur la figure 3 ci-dessous :

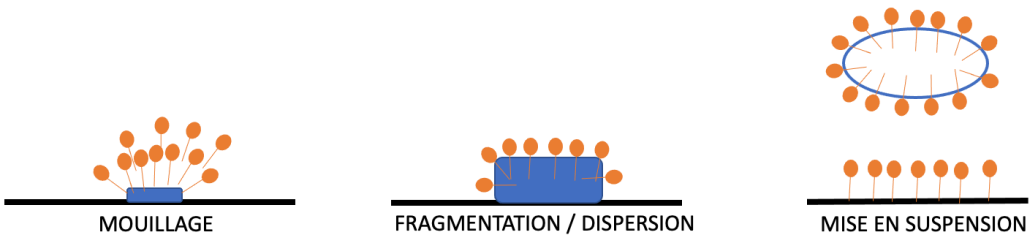


Figure 3 : Schéma d'action d'un détergent

3.1.1. Le mouillage

Le phénomène de mouillage est l'étape de fixation du détergent sur les souillures à enlever. Cette première étape va permettre de décrocher les salissures de la surface sur laquelle elles sont accrochées grâce à l'action de tensioactifs présents dans la formule des détergents. En effet, entre la salissure et la surface existent différentes interactions telles que des liaisons hydrogènes, forces de Van der Waals ou encore interactions électrostatiques.

Les tensioactifs présents dans les produits détergents vont alors diminuer les interactions entre la salissure et la surface pour permettre son décollement.

3.1.2. Fragmentation / dispersion

Ces tensioactifs, grâce à leur forte affinité envers les souillures organiques, vont fragmenter les souillures puis les disperser dans le cas de poussières et/ou les émulsionner dans le cas d'huiles ou de graisses. Tout cela va former ce qu'on appelle des micelles, ayant pour but d'emprisonner les souillures dans le détergent (cf. figure 4). A la fin de cette étape, les souillures seront complètement décollées de la surface sur laquelle elles étaient solidement accrochées.

3.1.3. Mise en suspension

Enfin, le détergent va éviter que la souillure ne se redépose sur la surface en la maintenant emprisonnée sous forme de micelles. Ce phénomène d'anti-redéposition est permis grâce aux charges de la surface et des micelles qui sont de même signe. En effet, les charges des parties polaires des micelles sont de même signe. La partie apolaire et lipophile des tensioactifs est fixée sur le support où se trouvent les salissures. De ce fait, il va se produire une répulsion électrostatique entre les micelles et les tensioactifs fixés sur le support, ce qui permettra de laisser les salissures en suspension dans l'eau utilisée pour le nettoyage et ainsi éviter leur redéposition sur le support.

3.2. Paramètres critiques

La qualité d'un nettoyage est influencée par quatre paramètres. Ces paramètres sont primordiaux à prendre en compte pour atteindre l'objectif d'un nettoyage : obtenir un état de propreté chimique et microbiologique ainsi qu'un équipement visuellement propre.

Le premier paramètre à prendre en compte dans le nettoyage est **l'action chimique**. En effet, le choix du détergent et son dosage sont très importants pour obtenir un nettoyage efficace.

L'action mécanique est le deuxième paramètre à prendre en compte. Cette dernière peut être effectuée manuellement par l'opérateur ou bien à l'aide de matériel adapté tel qu'un balai, une brosse ou encore des tampons verts abrasifs.

Le **temps d'action** du détergent et de l'opération mécanique va conditionner le résultat du nettoyage. Si ce temps n'est pas suffisant, le nettoyage ne sera pas efficace et si au contraire ce temps est très long, il faudra l'optimiser.

Enfin, la **température** à laquelle s'effectue le nettoyage est aussi très importante, la chaleur a tendance à augmenter la capacité détergente et permet de diminuer le besoin d'action mécanique. Par exemple, un détergent ayant une température de dissolution de 50°C dans l'eau ne sera pas efficace si l'eau utilisée pour le nettoyage est à 20°C.

Ainsi pour obtenir un nettoyage optimal et efficace, il faut respecter un certain équilibre entre les quatre paramètres évoqués précédemment qui sont interdépendants. Le cercle de Sinner représenté sur la figure 4 ci-dessous permet d'illustrer cet équilibre(7) :

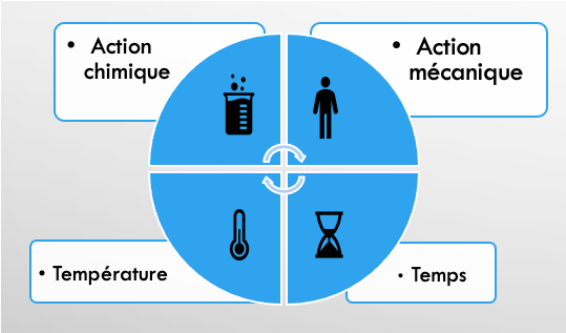


Figure 4 : Cercle de Sinner

Si un des paramètres est manquant, il faudra rééquilibrer les paramètres restants pour garantir l'efficacité d'un nettoyage mais d'une manière générale, les quatre paramètres sont indispensables.

3.3. Principes fondamentaux du nettoyage(8)

D'une manière générale, il existe dix principes fondamentaux à respecter pour obtenir un procédé de nettoyage efficace :

- Le procédé de nettoyage doit être compatible avec les activités de production, la classe d'air du l'atelier ainsi qu'avec le niveau de propreté que l'on souhaite atteindre ;
- Le nettoyage doit éliminer les souillures, et non les étaler ou les diluer ;

- Le nettoyage ne doit pas apporter de contaminants ;
- Le nettoyage ne doit pas altérer les surfaces à nettoyer ;
- Le nettoyage s'effectue de la zone la moins sale vers la zone la plus sale, et du haut vers le bas de l'équipement à nettoyer ;
- Le nettoyage doit respecter le sens des flux d'air de l'atelier dans lequel il a lieu ;
- Le nettoyage doit commencer de la zone la plus critique (c'est-à-dire la plus sensible à une contamination) vers la zone la moins critique ;
- Le personnel doit être formé et habilité à réaliser les opérations de nettoyage ;
- Le nettoyage doit faire l'objet de procédures et/ou modes opératoires approuvés.

3.4. Détergents

Un détergent est un produit permettant d'éliminer d'un milieu solide les salissures qui s'y trouvent par leur mise en suspension grâce à leur pouvoir mouillant, comme décrit dans la partie 3.1. Il existe de nombreux détergents pouvant être utilisés lors d'un nettoyage. La nature de la souillure à éliminer conditionnera le choix du ou des détergents à utiliser. En effet, en fonction du pH, il existe une corrélation entre le type de souillures à éliminer et le type de détergent à utiliser. Cette corrélation est illustrée par la figure 5 ci-dessous :

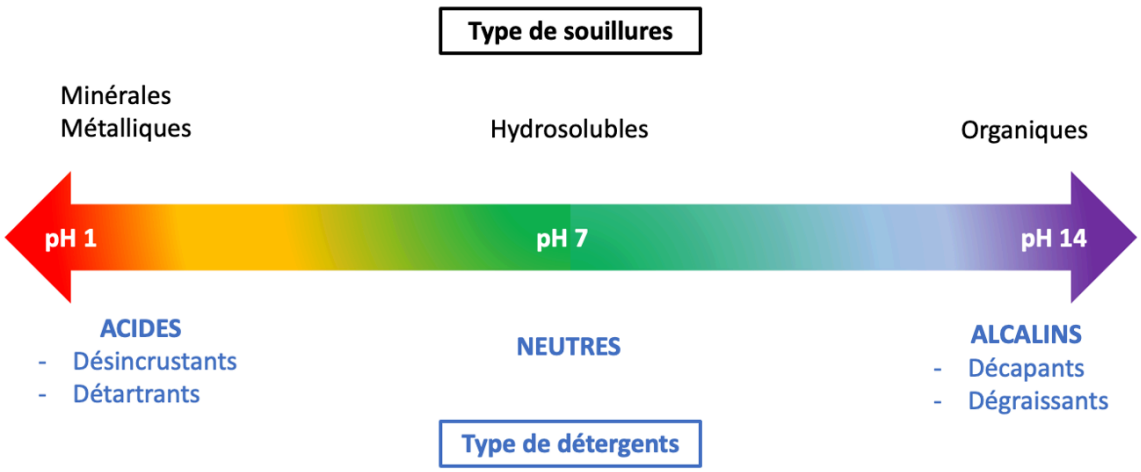


Figure 5 : Choix d'un détergent en fonction du type de souillure

Ainsi, pour une souillure de type minérale ou métallique, un détergent acide avec un pouvoir désincrustant et/ou détartrant sera efficace. Pour une souillure hydrosoluble, un détergent de pH plutôt neutre sera recommandé. Enfin, pour des souillures organiques telles que les graisses et les huiles, des détergents alcalins seront efficaces grâce à leur pouvoir décapant et dégraissant.

Il est également indispensable de prendre en compte d'autres paramètres pour le choix du détergent à utiliser, comme :

- La **nature de la surface à nettoyer** (acier inoxydable, silicone, plastique ...). En effet, un des principes fondamentaux du nettoyage est de ne pas altérer la ou les surfaces à nettoyer. Le détergent utilisé ne doit donc pas être agressif envers la surface, des tests seront nécessaires au préalable pour vérifier la compatibilité du détergent avec la surface à nettoyer ;

- Le **type de nettoyage** : manuel, automatique ou semi-automatique. La manipulation du produit détergent par le personnel est à prendre en compte, si le nettoyage est entièrement manuel il faudra s'orienter vers un détergent qui ne soit pas nocif pour l'homme. Si le nettoyage est entièrement automatisé, il n'y aura pas de contact direct entre le détergent et le personnel, la nocivité sera alors moins problématique.

- Les **caractéristiques de l'eau** utilisée pour le nettoyage. Toutes les eaux n'ont pas la même dureté en fonction des sites de production, or cette dureté peut avoir une influence sur l'efficacité du détergent. Effectivement si le détergent n'est pas soluble dans l'eau et que celui-ci n'est pas correctement éliminé lors du rinçage, le nettoyage ne sera pas efficace ;

- **L'impact environnemental** du détergent. Ce dernier ne doit pas être nocif pour l'écologie et doit pouvoir être éliminé correctement lors du traitement des effluents du site, par le site lui-même ou bien par des entreprises prestataires chargées de ce traitement ;

- Les **coûts** liés à la mise en œuvre du détergent. Ceux-ci doivent être pleinement étudiés avant l'achat de détergent sous peine d'avoir des coûts trop importants pour l'entreprise, comprenant le prix du détergent, et la consommation d'eau notamment. Un nettoyage inefficace entraînera des temps de nettoyage très longs et impactera la productivité.

D'une manière générale, les détergents doivent posséder un certain nombre de qualités, à savoir un pouvoir mouillant, un pouvoir émulsifiant et dispersant, un pouvoir rinçant, un pouvoir séquestrant ou chélatant permettant de séquestrer la dureté de l'eau (due aux ions calcium et magnésium principalement) ainsi que d'un pouvoir bactéricide(9).

3.4.1. Détergents acides

Les détergents acides sont formulés à base de tensioactifs et d'acide, avec un pH souvent inférieur à 4. Grâce à leur action désincrustante et détartrante, ils seront efficaces vis-à-vis des souillures minérales. Nous retrouvons entre autres l'acide nitrique HNO_3 et l'acide phosphorique H_3PO_4, les plus utilisés parmi les détergents acides car occasionnant peu de corrosion sur l'acier inoxydable qui est le composant majoritaire des équipements de production dans l'industrie pharmaceutique. Les acides chlorhydrique HCl et sulfurique H_2SO_4 sont moins utilisés car très corrosifs donc plus dangereux à utiliser.

3.4.2. Détergents alcalins

Les détergents alcalins sont eux constitués de composants basiques associés à des tensioactifs. Ce sont les détergents les plus couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique grâce à leur effet décapant et dégraissant, très efficaces contre les graisses et les huiles. La soude caustique NaOH est le principal composant des détergents alcalins forts (pH>13). Cependant ceux-ci ne sont pas les plus utilisés lors des nettoyages manuels, les composés les plus caustiques seront plutôt utilisés pour des nettoyages automatiques car dangereux à manipuler.

Nous retrouvons également l'hydroxyde de potassium KOH (aussi appelée potasse caustique) ou encore du carbonate de potassium K_2CO_3 comme composants basiques utilisés dans les détergents alcalins.

3.4.3. Tensioactifs(9)

Les tensioactifs sont des composés amphiphiles, possédant une partie lipophile (ou apolaire) et une partie hydrophile (ou polaire), apportant au produit détergent tout son pouvoir détergent. En effet, c'est entièrement grâce à ces molécules que les phénomènes de mouillage, dispersion et anti-rédeposition peuvent avoir lieu car elles vont abaisser la tension superficielle de la solution détergente et donc faciliter l'introduction du détergent entre le support et la souillure pour la détacher. La concentration en tensioactifs d'un détergent est très importante car c'est ce qui conditionnera son action détergente. Elle doit être suffisante pour abaisser au maximum la tension superficielle de la solution, sans pour autant être en excès car dans ce cas, les tensioactifs formeraient des micelles entre eux, sans action sur les salissures à éliminer. Cette concentration optimale sans qu'il y ait formation de micelles est appelée la CMC pour Concentration Micellaire Critique.

Il existe différents types de tensioactifs :

- Cationiques. Ils sont chargés positivement, l'ammonium quaternaire est un exemple de tensioactif cationique ;

- Anioniques. Ils sont chargés négativement et sont couramment utilisés dans les détergents. En effet, ils sont peu onéreux et très efficaces comme par exemple les sels de sodium ;

- Amphotères. La charge de ces tensioactifs varie en fonction du pH du milieu dans lequel ils se trouvent ;

- Non-ioniques. Ces tensioactifs ne sont pas chargés et sont donc compatibles avec tous les types de tensioactifs. De plus, ils peuvent être utilisés aussi bien en milieu acide qu'en milieu alcalin, ce qui en fait les tensioactifs les plus utilisés dans les détergents.

3.4.4. Agents chélatant ou séquestrant

Ce sont des adjuvants utilisés dans les détergents afin de neutraliser la formation de dépôts minéraux. En effet, la dureté de l'eau peut-être plus ou moins importante suivant les régions. Ces agents vont permettre de séquestrer les ions minéraux (ions calcium et magnésium principalement) pour éviter la formation de dépôts, et ainsi améliorer l'efficacité du nettoyage.

3.5. Types de nettoyage

Les produits détergents utilisés pour le nettoyage peuvent être nocifs pour l'Homme. De ce fait, il est préférable de réduire au maximum l'intervention des opérateurs pendant un nettoyage grâce à l'automatisation. Néanmoins certains nettoyages d'équipements ne peuvent être automatisés et doivent être entièrement manuels. On peut retrouver trois types de nettoyages dans l'industrie pharmaceutique(10).

3.5.1. Nettoyage manuel

Lors d'un nettoyage manuel, les opérations de nettoyage sont entièrement réalisées par les opérateurs de production, à l'aide d'outils adaptés et validés tels que des brosses, lingettes etc. l'équipement sera démonté et chaque pièce sera nettoyée grâce à l'action mécanique des opérateurs.

Ce type de nettoyage est courant pour les presses à comprimer notamment. Il est peu coûteux et facile à mettre en place, néanmoins il existe un risque de variabilité des opérations suivant l'opérateur qui réalise le nettoyage et donc une absence de reproductibilité. Il est par conséquent indispensable de bien former les opérateurs, avec comme support une procédure de nettoyage la plus claire et détaillée possible afin d'assurer une reproductibilité du nettoyage à chaque nettoyage effectué, quel que soit l'opérateur.

Les nettoyages entièrement manuels sont relativement longs et nécessitent beaucoup de main d'œuvre humaine.

3.5.2. Nettoyage semi-automatique

Le nettoyage semi-automatique va permettre d'aider l'opérateur dans le nettoyage grâce à quelques opérations qui seront automatisées. Ces opérations permettront ainsi un gain de temps car l'opérateur pourra continuer son nettoyage manuel pendant les opérations automatisées. Une machine à laver pour poinçons de presses à comprimer ou bien pour filtres à manches utilisés en granulation est un bon exemple de nettoyage semi-automatique.

Ce type de nettoyage a l'avantage de limiter les opérations manuelles et d'assurer une reproductibilité pour les pièces qui seront nettoyées en machine à laver par exemple.

3.5.3. Nettoyage automatique : NEP

Le Nettoyage En Place (NEP) est un nettoyage automatique de l'équipement, suivant étape par étape une recette définie au préalable. Les recettes de nettoyages sont créées et validées par le service Validation. Toutes les recettes se terminent ensuite par un rinçage à l'eau purifiée pour garantir une qualité d'eau équivalente à la pureté du produit. L'opérateur va simplement superviser le bon déroulement du cycle de nettoyage et va peu ou ne pas du tout agir manuellement sur l'équipement.

Ces installations automatiques sont assez coûteuses mais permettent un gain de temps considérable et une économie de main d'œuvre. De plus, le nettoyage automatique garantit une reproductibilité parfaite du nettoyage.

DEUXIEME PARTIE : VALIDATION DU NETTOYAGE

1. Validation de nettoyage

1.1. Objectifs

La validation du nettoyage doit apporter la preuve de la propreté chimique et microbiologique d'un équipement à l'issue de son nettoyage selon des critères spécifiés dans un protocole de validation. En effet, les contaminants chimiques et microbiologiques étant invisibles, incolores et inodores, il faut prouver que chaque nettoyage qui sera réalisé permettra d'éliminer à coup sûr toute sorte de contaminants, une vérification visuelle ne sera pas possible. Un nettoyage doit être validé pour toutes les parties de l'équipement en contact direct avec le produit lors de la fabrication d'une spécialité médicamenteuse. Cette validation intervient dans plusieurs cas de figures :

- Lors de la mise en place d'un nouveau type d'équipement de fabrication ou de conditionnement ;

- Lors du lancement de production d'une nouvelle spécialité ou d'une spécialité issue d'un transfert de fabrication ;

- Lorsqu'une modification a été apportée dans la procédure de nettoyage (ajout ou suppression d'une étape, changement de produit de nettoyage…) ou du procédé de fabrication lorsque l'évaluation de l'impact en termes de nettoyage révèle la nécessité d'une nouvelle validation ;

- Dans le cadre d'une vérification annuelle de nettoyage.

Nous pouvons distinguer trois types de stratégie de validation(1) :

- 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.

1.2. Contexte règlementaire

La validation de nettoyage est une exigence règlementaire. En effet, l'annexe 15 du Guide BPF décrit que « la validation de nettoyage est une information documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée élimine le produit ou les agents utilisés préalablement pour nettoyer l'équipement, de manière reproductible, en dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée déterminé scientifiquement ».

Cette exigence est également décrite et régulièrement contrôlée par la FDA, il existe même un guide rédigé par la FDA en 1993 « Validation of Cleaning Process »(11). Ce guide est destiné aux inspecteurs pour contrôler les validations de nettoyage lors d'audits et d'inspection.

Le nettoyage a donc une très grande importance au sein de la production de médicaments, c'est une étape régulièrement contrôlée et qui doit répondre aux exigences européennes et américaines notamment.

1.3. Acteurs et responsabilités

Une validation de nettoyage peut être subdivisée en un certain nombre de tâches avec des responsabilités bien définies.

La **production** est en charge d'élaborer les procédures et modes opératoires de nettoyage qui serviront de base à la validation. Elle se doit également de faire appliquer ces procédures au sein de la production. Lors de la validation, ce sont les opérateurs de production qui se chargeront d'effectuer les nettoyages an appliquant les procédures définies au préalable. C'est aussi la production qui est responsable de la formation et l'habilitation des opérateurs qui effectueront les nettoyages.

Le service **Validation** est en charge de la rédaction des méthodes et protocoles de validation. Le service doit être représenté lors d'une validation de nettoyage, une personne du service doit suivre les nettoyages du début à la fin pour s'assurer du bon déroulement de ceux-ci. Enfin, c'est également le service Validation qui va rédiger le rapport de validation final.

Les **laboratoires de contrôle** analytique et microbiologiques doivent tout d'abord approuver les méthodes de prélèvement utilisées durant une validation de nettoyage. Ce sont eux qui vont par la suite réaliser les prélèvements pour contrôles chimiques et microbiologiques. Avant de réaliser ces différents prélèvements, ils devront s'assurer de la propreté visuelle de l'équipement car aucun prélèvement ne pourra être effectué si l'équipement n'est visuellement pas propre. Les contrôles chimiques et microbiologiques pourront ensuite être réalisés dans les laboratoires de contrôle.

L'**Assurance qualité** doit approuver dans un premier temps toute la documentation nécessaire à une validation de nettoyage, notamment les procédures de nettoyage. Le service sera aussi en charge d'approuver les protocoles et rapports de validation en contrôlant et validant les résultats finaux de validation.

Le service **logistique** a également un rôle important pour planifier les essais de validation et ajuster le planning de production en conséquence pour maintenir une activité de production régulière.

Le service **maintenance** peut également apporter son soutien pendant un essai de validation si des réglages d'équipements sont à ajuster par exemple ou en cas de problème technique lors d'un essai.

2. Prérequis de validation

Avant de commencer une validation de nettoyage, un certain nombre de prérequis sont nécessaires :

2.1. Recette de nettoyage

Il est indispensable d'avoir au préalable établi et validé une recette de nettoyage, lorsqu'il s'agit d'un nettoyage automatique ou semi-automatique. Une recette est construite sur la base d'essais réalisés à l'échelle du laboratoire, elle tient compte du détergent qui sera utilisé, sa solubilité, sa température optimale d'utilisation par exemple (se reporter au cercle de Sinner figure 4). La recette peut ensuite être testée « à blanc » sur l'équipement en question afin de vérifier le bon enchaînement des étapes et de réaliser des modifications si besoin avant d'utiliser le détergent.

Une fois que la recette est créée, elle doit être validée par le service Validation avant de commencer les trois nettoyages de validation. Une fois qu'une recette est validée, il est impossible de modifier cette recette sans repasser par une nouvelle validation.

2.2. Procédure de nettoyage

La procédure de nettoyage doit tenir compte de la recette de nettoyage précédemment validée et décrire les éventuelles opérations manuelles à effectuer par les opérateurs en parallèle du nettoyage automatique. Elle doit être la plus claire et précise possible. Une procédure lisible comprenant beaucoup de photos, avec le détail de chaque opération à effectuer est préférable à une procédure ne comprenant que du texte. La coopération des opérateurs est ici primordiale afin de tenir compte de leurs pratiques et de les harmoniser entre toutes les personnes, tout ceci dans le but d'obtenir un nettoyage reproductible, quel que soit l'opérateur qui l'effectuera.

Dans une procédure de nettoyage doivent être mentionnés la méthodologie de nettoyage, les fluides utilisés (eau brute, eau purifiée …), l'équipement de nettoyage ainsi que la fréquence de nettoyage de l'équipement. Cette procédure doit être approuvée par l'Assurance qualité avant toute utilisation. Le procédé de nettoyage doit permettre d'obtenir un équipement « visuellement propre » avant d'entreprendre toute démarche de validation. La propreté visuelle étant un prérequis aux prélèvements chimiques et microbiologiques pour contrôle.

2.3. Qualification des équipements

Tous les équipements nécessaires au nettoyage doivent être qualifiés avant de pouvoir lancer une validation de nettoyage, de l'équipement à nettoyer jusqu'au détergent utilisé. Même si une recette de nettoyage est efficace, mise en œuvre dans un équipement non qualifié au préalable elle ne pourra être validée.

En effet, il est indispensable que l'agent de nettoyage provienne d'un fournisseur agrée par l'entreprise. Le fournisseur doit fournir à l'entreprise un dossier comprenant :

- La fiche technique du produit nettoyant indiquant sa composition qualitative ;
- Le mode d'emploi et la dose d'utilisation du produit recommandée par le fournisseur ;
- La fiche de données de sécurité du produit ;
- Les résultats des tests d'efficacité du produit.

De plus, le matériel de nettoyage utilisé doit être adapté au nettoyage et ne doit pas être une source de contamination de l'équipement. Les pompes et débitmètres utilisés pour le nettoyage par exemple doivent eux-aussi être qualifiés avant toute validation de nettoyage.

2.4. Formation des opérateurs

Les opérateurs de production amenés à participer au nettoyage de l'équipement doivent être habilités. Ils sont habilités selon une procédure interne à l'entreprise, respectant les recommandations BPF, et possèdent chacun un cahier d'habilitation permettant de retracer toute action amenant à leur habilitation, en compagnonnage avec une personne déjà habilitée. Tout y est documenté et donc consultable en cas d'inspection ou d'audit. Ils doivent également avoir pris connaissance de la procédure de nettoyage concerné avant de commencer un essai de validation.

Les personnes en charge des prélèvements et des analyses physicochimiques et microbiologiques doivent également être habilitées aux techniques de prélèvements et d'analyses.

2.5. Critères d'acceptation(12)

Enfin, des critères d'acceptation doivent être définis avant de commencer une validation de nettoyage. Ces critères s'appliquent notamment au PA, au produit détergent ainsi qu'aux composants résiduels pouvant subsister hors PA et produit détergent. Ces critères permettront de confirmer ou non une validation de nettoyage. Ces critères doivent être logiques, réalisables et surtout vérifiables. Ceux-ci tiennent compte de différents paramètres :

- Le produit précédent (ou actuel si l'équipement est dédié à un même produit) : sa nature, son dosage, sa toxicité (dans le cas des détergents) ;
- L'équipement à nettoyer, plus précisément la surface qui est en contact avec le produit ;
- La taille du lot suivant.

Ces critères d'acceptation peuvent être définis à la pièce ou bien pour l'équipement dans son ensemble. Chaque entreprise est libre de fixer la valeur des limites maximales résiduelles tolérables, mais celles-ci doivent être déterminées de manière scientifique et bien entendu être documentées.

2.5.1. Contrôle visuel

Le caractère visuellement propre de l'équipement est un prérequis indispensable à la validation, faute de ne pouvoir prélever si cet état visuel n'est pas atteint. Un équipement visuellement propre est un équipement sur lequel aucune trace de produit n'est visible, aucune odeur de détergent ne doit se faire ressentir sous peine d'un mauvais rinçage par exemple et donc d'un nettoyage inefficace.

2.5.2. Règle du millième

Le principe est que le produit B suivant un nettoyage (« contaminé pire des cas ») ne soit pas contaminé au-delà de 1/1000 de sa dose thérapeutique (ou journalière minimale) par le produit A précédant le nettoyage (« contaminant pire des cas »).

La quantité maximale de produit admissible après un nettoyage peut ainsi être calculée de la façon suivante :

$$L_{DJ}(mg) = \frac{DJ_{mA}}{1000} \times \frac{PPTL_B}{DJMA_B} \times 10^{-6}$$

Avec DJ_{mA} : dose journalière minimale (ou dose thérapeutique) du produit A en mg

$DJMA_B$: dose journalière maximale administrable la plus élevée du produit B en mg

$PPTL_B$: Plus Petite Taille de Lot du produit B en kg

2.5.3. PDE

Cette méthode toxicologique prend en compte la toxicité chez l'Homme d'un ingrédient quel qu'il soit. Cette valeur PDE (Permitted Daily Exposure) est valable pour les principes actifs, excipients et détergents ainsi que pour les éventuels produits de dégradation(13). La quantité maximale de produit admissible après un nettoyage peut donc être calculée de la façon suivante en tenant compte de la PDE :

$$L_{PDE}(mg/j) = PDE \times \frac{PPTL_B}{DJMA_B} \times 10^{-6}$$

Avec PDE : l'exposition journalière admissible du produit A en mg/jour

$DJMA_B$: dose journalière maximale administrable la plus élevée du produit B en mg

2.5.4. Règle des 10 ppm

Cette règle des 10 ppm indique que l'on ne doit pas retrouver plus de 10 parties du produit A (précédent le nettoyage) dans 1 million de parties du produit B (suivant le nettoyage). C'est-à-dire que pour 10kg de produit B, on ne devra pas retrouver plus de 100mg de produit A. La formule de calcul est la suivante pour déterminer la limite :

$$L_{10}(mg) = 10\ (\mathrm{mg/kg}) \times PPTL\ (kg)$$

Les trois critères décrits précédemment (millième, PDE et 10ppm) permettent d'obtenir la quantité maximale admissible de produit que l'on souhaite retrouver sur un équipement après prélèvements. La valeur la plus restrictive entre les valeurs obtenues sera la valeur retenue comme quantité maximale admissible.

Les critères d'acceptation tiennent compte de la surface totale de l'équipement en contact avec le produit. Ils sont donc applicables aux valeurs moyennes obtenues sur chaque équipement. Pour les équipements correspondant à une phase de fabrication incluant une homogénéisation du produit (granulation, mélange, enrobage), on définit également une norme pour chaque pièce d'équipement prélevée, telle que :

- Norme totale par équipement (mg) = N (mg/cm^2) x surface totale de l'équipement en contact avec le produit (cm^2) ;
- Norme par pièce d'équipement prélevée (mg) = 2N (mg/cm^2) x surface de la pièce prélevée cm^2).

Avec N : norme la plus restrictive entre les critères calculés plus haut, rapportée à la surface de l'équipement en mg/cm^2 ou $\mu g/cm^2$.

2.5.5. Détergent résiduel

Concernant le détergent résiduel, la norme est déterminée en fonction de la DL50 du détergent. Pour les détergents ayant une DL50 ≥ 100 mg/kg, la norme est fixée à 2 $\mu g/cm^2$, en deçà, la norme est fixée à 1 $\mu g/cm^2$.

Le tableau 1 ci-dessous présente les données de détermination de la norme pour des détergents pouvant être utilisés en industrie pharmaceutique :

Tableau 1 : Normes de quantité résiduelle maximale de détergent admissible

Détergent	DL50 par voie orale chez le rat (mg/kg)	Quantité résiduelle maximale admissible ($\mu g/cm^2$)
RBS 250	2500 - 5000	≤ 2
CIP 100	860	≤ 2

2.5.6. Contamination microbiologique

La norme fixée pour les formes sèches est : ≤ 50 UFC/24 cm^2, critères retenus par analogie avec la classe D.

3. Méthodologie de validation

Tout équipement présentant une surface de contact avec le produit lors d'une phase de fabrication ou de conditionnement doit être nettoyé selon un procédé de nettoyage validé, comme vu précédemment. En effet, la validation de nettoyage consiste à prouver la propreté chimique et microbiologique des équipements.

La mise en œuvre de la procédure de nettoyage à trois reprises consécutives et donnant, pour chacune des trois vérifications de nettoyage, un résultat conforme aux spécifications est nécessaire pour prouver la validité et l'efficacité de ladite procédure et ainsi, valider le procédé de nettoyage.

Dans le cas de procédés de nettoyage entièrement manuels, la validation du nettoyage devra tenir compte du facteur humain en intégrant un opérateur différent pour chaque essai de validation. Cette prise en compte sera décrite dans le protocole de validation, et la variabilité observée sera évaluée dans le rapport final de validation.

La méthodologie d'une stratégie de validation peut être schématisée de la façon suivante(14) :

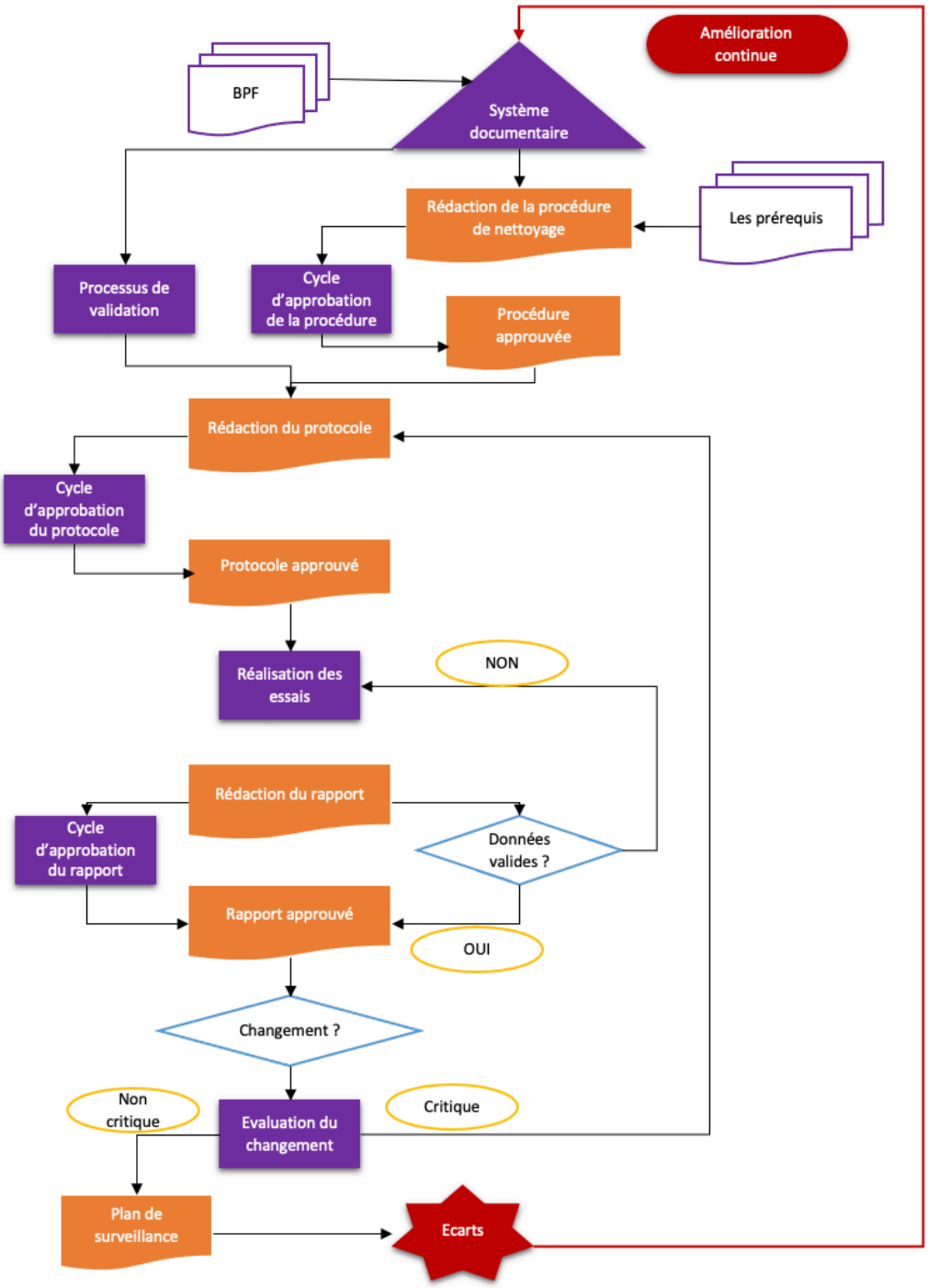


Figure 6 : Méthodologie globale d'une validation

Sur un site de production comprenant de nombreux équipements de fabrication, le principe du produit « worstcase » ou « pire des cas » est généralement utilisé. En effet, cela permet de rationaliser l'effort de validation car le nombre d'essais de validation sera diminué en se basant sur un seul produit, le produit « pire des cas » sur chaque équipement.

3.1. Détermination des produits « worstcase » ou « pire des cas »

Afin de déterminer le produit « pire des cas », une matrice est établie à partir de la liste des spécialités fabriquées sur le site. Cette matrice doit tenir compte de différents critères pour chaque spécialité(1) :

- La solubilité des principes actifs ;
- La toxicité des principes actifs (PDE) ;
- La nettoyabilité des principes actifs ;
- L'activité thérapeutique des principes actifs ;
- La concentration en principe actif dans la formule du médicament.

3.1.1. Solubilité

La Pharmacopée Européenne présente un tableau de cotation de la solubilité, applicable pour tout principe actif, le tableau 2 est présenté ci-dessous(12) :

Tableau 2 : Facteurs de solubilité dans l'eau selon la Pharmacopée Européenne

Termes descriptifs	Facteur de solubilité	Volumes approximatifs de solvants en millilitres par gramme de substance
Pratiquement insoluble	1	Plus de 10 000
Très peu soluble	2	De 1 000 à 10 000
Peu soluble	3	De 100 à 1 000
Assez soluble	4	De 30 à 100
Soluble	5	De 10 à 30
Facilement soluble	6	De 1 à 10
Très soluble	7	Inférieur à 1

Les valeurs de solubilité dans l'eau des principes actifs permettront de rendre compte de la facilité d'élimination du des principes actifs pendant le nettoyage ou non. Dans le cas où le procédé de nettoyage comprend un autre solvant que l'eau, la solubilité des principes actifs dans ce solvant devra être déterminée.

3.1.2. Toxicité

La toxicité du (ou des) principe(s) actif(s) est déterminée par la DL50 ou de plus en plus par la PDE du produit. En effet, la PDE est plus précise et tient compte des données toxicologiques chez l'Homme, contrairement à la DL50 qui tient compte de données expérimentales chez des rongeurs. La PDE est exprimée en µg/jour.

3.1.3. Nettoyabilité

Pour de multiples raisons liées au produit lui-même et/ou au procédé de fabrication, le produit peut être plus ou moins facile à nettoyer. Des tests peuvent être effectués en laboratoire afin d'évaluer la difficulté de nettoyage des différents produits. De plus, l'avis des opérateurs est très important concernant le nettoyage des produits. L'ensemble de ces données permettra d'effectuer un classement de nettoyabilité des produits, comme présenté dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : Cotation de la nettoyabilité

Difficulté de nettoyage	Criticité
Facile à nettoyer	1
Nettoyabilité moyenne	2
Difficile à nettoyer	3

3.1.4. Activité thérapeutique

L'activité thérapeutique correspond à la dose thérapeutique minimale active du principe actif chez l'Homme, c'est-à-dire la dose minimale produisant l'effet escompté. Cette donnée sera visible dans les résultats d'essais cliniques du médicament.

A l'aide de toutes ces données, une matrice de cotation des éléments de détermination du produit « pire des cas » peut être construite. Le tableau 4 ci-dessous est un exemple de matrice de cotation(12) :

Tableau 4 : Cotation des éléments de détermination de produit "pire des cas"

Cotation	Cas le plus favorable	1	2	3	4	5	Pire des cas
Difficulté de nettoyage	Facile à nettoyer	Facile à nettoyer	Nettoyabilité moyenne	Difficile à nettoyer			Difficile à nettoyer
Solubilité du principe actif dans l'eau	Principe actif très soluble	Facilement soluble à très soluble	Assez soluble à soluble	Peu soluble	Très peu soluble	Pratiquement insoluble	Principe actif pratiquement insoluble
Toxicité	PDE élevée	≥ 2000 µg/j	500 – 1999 µg/j	50 – 499 µg/j	10 – 49 µg/j	< 10 µg/j	PDE faible
Concentration principe actif dans la formule	Concentration faible	< 5 %	5 – 14 %	15-39 %	40 – 74 %	≥ 75 %	Concentration élevée
Activité thérapeutique	Dose thérapeutique minimale active élevée	≥ 500 mg/j	250 - 499 mg/j	50 - 249 mg/j	5 - 49 mg/j	< 5 mg/j	Dose thérapeutique minimale active faible

3.2. Plan de prélèvement des équipements

Les prélèvements des équipements pour vérification de la propreté chimique et microbiologique des équipements sont effectués selon un plan de prélèvement préétabli. Le plan de prélèvement est établi en prenant en compte l'ensemble des parties de l'équipement en contact direct avec le produit. Des zones sans contact direct avec le produit peuvent également être incluses dans le plan de prélèvement, en fonction de la probabilité que le produit s'y dépose, présentant un risque de contamination croisée ou un risque pour l'opérateur.

Les points de prélèvements correspondent à des points identifiés comme critiques selon les critères suivants :

- Surfaces correspondant à des zones de dépôt préférentielles de produit en production ou lors du nettoyage ;

- Points présentant des surfaces difficilement nettoyables : surfaces inox non lisses ou matériaux autres, plus difficiles à nettoyer ;

- Zones difficiles à nettoyer :
    - zones d'ombre éloignées ou difficilement atteignables par les buses de nettoyage en cas de nettoyage automatisé ;
    - présentant une géométrie complexe avec des points potentiels de rétention pour un nettoyage manuel ;
- Zones difficiles à inspecter visuellement lors du contrôle de l'équipement.

Les pièces d'équipement n'étant pas en contact direct avec le principe actif ne sont pas prélevées par écouvillonnage mais peuvent faire l'objet d'un prélèvement par eaux de rinçage pour recherche de détergent et des composés résiduels totaux.

3.3. Principe des analyses réalisées

Lors de la validation de nettoyage, plusieurs analyses doivent être réalisées afin de vérifier l'efficacité du nettoyage. Pour cela, des prélèvements doivent être effectués par des personnes habilitées. Différentes méthodes existent :

3.3.1. Prélèvements par écouvillonnage

Des prélèvements par écouvillonnage au niveau de points précis déterminés comme critiques car en contact continu avec le produit et/ou difficilement nettoyables sont réalisés. Ces prélèvements ont pour objectif de rechercher spécifiquement le principe actif majoritaire avec une technique sélective. Cela permettra une évaluation de la contamination par le principe actif.

A partir de ces prélèvements il est ensuite possible de calculer les critères d'acceptation spécifiques au PA. Le détail des calculs pour une turbine d'enrobage est présenté en *Annexe 1*. Si la contamination ainsi calculée est inférieure au critère d'acceptation préalablement défini pour le PA en question, alors le résultat sera conforme.

3.3.2. Prélèvements des eaux de rinçage

Les prélèvements des eaux de rinçage vont permettre de rechercher spécifiquement toute trace de détergent utilisé pour le nettoyage. Une bouteille d'eau purifiée est prélevée pour faire un témoin puis une bouteille contenant de l'eau passée au préalable sur l'équipement est ensuite prélevée afin de comparer les deux et donc de détecter une éventuelle trace de détergent dans l'eau. Le volume du rinçage et de prélèvement doivent être définis en fonction de l'équipement.

Tout comme pour le PA, il est ensuite possible de calculer les critères d'acceptation spécifiques au détergent. Le détail des calculs pour une turbine d'enrobage est présenté en *Annexe 2*.

Le prélèvement des eaux de rinçage va également permettre de déterminer le taux de contaminants résiduels totaux (CRT) par une méthode non sélective, applicable à tous les produits. En effet, les eaux de rinçage contiennent des produits solubles et insolubles en suspension, cette méthode évaluera ainsi la contamination non spécifique de l'équipement. Pour obtenir un résultat conforme, le taux de CRT doit être inférieur au critère d'acceptation prédéfini, à savoir CRT $\leq$ 10 ppm

3.3.3. Prélèvements par count-tact

Un contrôle microbiologique par contact de milieux gélosés sur des surfaces de l'équipement, déterminées dans un plan de prélèvement par le service microbiologie, est réalisé afin de vérifier l'absence de contamination microbienne. Ces milieux gélosés seront ensuite mis en culture.

Le résultat de contamination microbienne sera conforme si pour chaque prélèvement par count-tact, on dénombre une contamination $\leq$ 50 UFC.

3.4. Organisation documentaire

3.4.1. Protocole de validation

Un protocole de validation doit obligatoirement être rédigé avant de commencer tout essai de validation. Celui-ci doit être approuvé et doit comporter un certain nombre d'informations :

- Les objectifs de la validation de nettoyage ;
- Les rôles et responsabilités des différents acteurs prenant part à la validation de nettoyage ;
- La liste du matériel concerné ;
- La stratégie de validation : approche matricielle, groupage des équipements, nombre de vérifications à effectuer ;
- Un descriptif du procédé de nettoyage concerné ;
- Le plan de prélèvement ;
- La ou les méthodologie(s) de prélèvement à appliquer ;
- La détermination des critères d'acceptation pour chaque résidu recherché ;
- Le planning prévisionnel de la validation.

Le protocole de validation doit également comporter le nombre de lots pour lequel le nettoyage sera valide.

3.4.2. Rapport de validation

Une fois les essais terminés et les résultats des contrôles obtenus, un rapport de validation doit être rédigé puis approuvé. Ce rapport doit inclure :

- Une description précise du procédé validé ou la version de la procédure/mode opératoire validée ;
- Les critères d'acceptation ;
- Les résultats des contrôles effectués ;
- L'analyse des résultats en relation avec les critères d'acceptation, tout résultat hors spécification devra être investigué et analysé ;
- La liste des écarts au protocole et leur évaluation ;
- La durée de validité du nettoyage ;
- Une conclusion sur l'état validé ou non du procédé.

Ce rapport doit être conservé, que les résultats soient conformes ou non conformes. En cas d'échec de validation, une nouvelle validation de nettoyage sera réalisée une fois que les causes de cet échec auront été identifiées, puis corrigées (par exemple une modification du procédé de nettoyage).

4. Suivi périodique et revalidation

4.1. Validation périodique

Une fois qu'un procédé de nettoyage est validé, celui-ci doit être vérifié à intervalles réguliers afin d'assurer la validité du procédé au cours du temps. En effet, selon l'annexe 15 des BPF, « les installations, systèmes, équipements et procédés, y compris le nettoyage, doivent être régulièrement évalués en vue de confirmer leur validité. Lorsqu'aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation ». Les autorités n'exigent pas de délai précis entre une validation et une vérification périodique d'un procédé, c'est à l'entreprise de déterminer ce délai.

Si aucun changement susceptible de modifier le fonctionnement ou les critères d'évaluation n'est intervenu pendant la période entre la validation initiale et la vérification périodique, il faudra simplement démontrer que le procédé de nettoyage n'a pas changé pour revalider le procédé. Des prélèvements seront nécessaires afin de vérifier que le procédé validé est stable dans le temps.

4.2. Revalidation

Dans certains cas, il est nécessaire de refaire une revalidation de nettoyage complète, en particulier :

- Une modification du procédé de nettoyage (recette de nettoyage, matériel utilisé, agent de nettoyage, procédure) ;
- Modification d'un produit (matières premières, taille de lot …) ;
- Modification d'un équipement de production ;
- Modification d'une méthode de contrôle utilisée dans une validation ;

- Introduction d’un nouveau détergent ;
- Augmentation de la durée de campagne de fabrication d’un produit ;
- Nouveaux produits.

Une analyse de risque sera alors réalisée afin de définir le périmètre de la revalidation. Tout comme une validation initiale, une revalidation doit faire l’objet de documents approuvés, avec un rapport final de validation statuant sur l’état validé ou non du nettoyage.

TROISIEME PARTIE : OPTIMISATION ET VALIDATION D'UN NETTOYAGE DANS UN FLUX DE PRODUCTION DÉDIÉ

1. Contexte

1.1. Flux de production dédié

Un flux de production dédié, contrairement à un atelier de production multi-produits, n'est dédié qu'à la fabrication d'un seul produit. De la pesée des matières premières à l'enrobage, en passant par la granulation et la compression, le produit ne quitte pas l'atelier et suit un flux bien défini. Le produit fini sortira ensuite de l'atelier en vue d'être conditionné. Dans notre cas, le flux dédié choisi comme exemple peut être schématisé de la façon suivante sur la figure 7 :

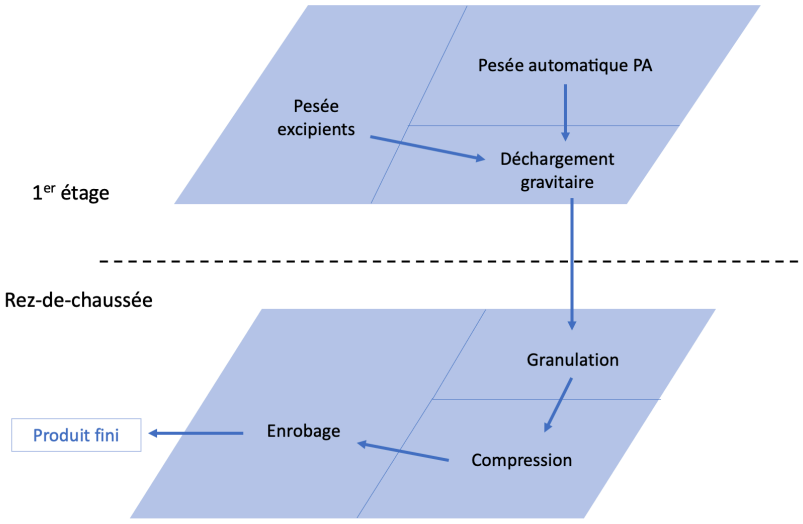


Figure 7 : Flux de production dédié

Les principes actifs et excipients sont pesés séparément, les excipients seront ajoutés dans le container contenant le PA puis le tout sera déchargé dans le granulateur se trouvant à l'étage en-dessous, par gravité. Une granulation humide est ensuite réalisée avec une solution de mouillage contenant le deuxième PA. Une fois cette granulation terminée, un mélange de 30 minutes est réalisé avant compression dans le but d'avoir une homogénéité parfaite. Enfin, les comprimés seront pelliculés puis sortiront du flux pour être conditionnés sur une des lignes de conditionnement du site.

Différents dosages d'un même produit peuvent être fabriqués dans un flux dédié. Dans notre cas, il n'existe qu'un seul dosage de la même spécialité produite en continu.

Cette disposition réduit considérablement les risques de contaminations croisées entre un produit A et un produit B. Néanmoins, le nettoyage reste une source de contamination non négligeable ci ce dernier n'est pas optimal.

1.2. Équipement

Le cas pratique étudié portera sur la turbine d'enrobage présente dans le flux. Une turbine d'enrobage est présentée ci-dessous (cf. figure 8). Elle se compose d'une turbine, d'un bras de pulvérisation comportant des buses qui permettront de pulvériser la solution d'enrobage sur les comprimés nus. Cette solution d'enrobage est fabriquée dans des cuves, dans un local dédié appelé préparatoire, et reliées à ce bras par un circuit de pulvérisation.

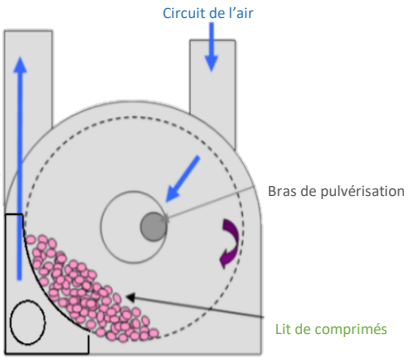


Figure 8 : Turbine d'enrobage GLATT

Les nettoyages se font à intervalles réguliers, tous les 16 lots. Cet intervalle s'explique principalement par la formule de pelliculage qui contient de l'Eudragit NE30D. Cet excipient est un polymère cationique qui permet d'obtenir une libération prolongée de la spécialité pelliculée(15). En revanche, ce composant est difficile à nettoyer à cause de sa texture très collante, il est donc primordial d'effectuer un nettoyage très régulièrement pour éviter le dépôt d'Eudragit qui sera ensuite très difficile à éliminer.

Cette turbine est nettoyée grâce à un NEP et quelques opérations manuelles pour le matériel annexe, c'est donc un nettoyage semi-automatique. Lors d'un nettoyage, une rampe de nettoyage est installée sur le bras de pulvérisation, celle-ci comprend une tête de nettoyage rotative au centre, ainsi que des buses aux extrémités de la rampe pour atteindre chaque recoin de la turbine et notamment l'arrière des pâles. Cette installation peut être schématisée de la façon suivante sur la figure 9 :

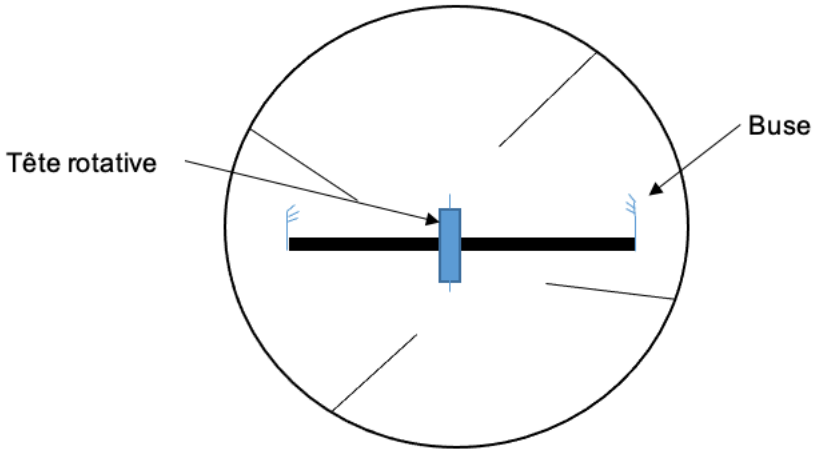


Figure 9 : Schématisation d'une rampe de nettoyage dans une turbine d'enrobage

Le produit utilisé pour ce nettoyage automatique est du méthanol, donc aucun détergent n'est utilisé, seulement de l'alcool qui montre une bonne efficacité pour éliminer l'Eudragit. Dans la suite de cette thèse, nous parlerons d'un nouveau produit détergent qui sera utilisé en vue de la validation de nettoyage de la turbine d'enrobage.

1.3. Recette de nettoyage

Comme décrit dans la deuxième partie de cette thèse, une recette de nettoyage validée par le service Validation est un prérequis à la validation d'un procédé de nettoyage. Une recette de nettoyage est divisée en différentes phases, avec pour chaque phase une quantité prédéfinie d'eau et/ou de détergent, le nombre de cycles effectués ainsi que l'existence ou non d'un arrêt en fin de phase pour une éventuelle action manuelle de l'opérateur.

Un extrait de la recette de nettoyage utilisée est présenté sur la figure 10 ci-dessous :

CYCLE TURBINE	
PHASE 1	NETTOYAGE EAU BRUTE
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée par l'extérieur	300 L
Quantité soutirée par l'intérieur	300 L
Arrêt en fin de phase	NON

Figure 10 : Extrait d'une recette de nettoyage

Cette recette validée est programmée dans un automate pour un nettoyage automatisé. Ce système automatisé est fondé sur un principe de régulation. En effet, l'objectifs d'une boucle de régulation est de maintenir la mesure à une valeur (ou dans un intervalle de valeurs) désirée, malgré les perturbations, en agissant sur l'action(16). Le moyen utilisé pour la commande automatique est la boucle de commande, appelée aussi boucle d'asservissement ou boucle de régulation : **l'action** à appliquer est calculée automatiquement par un système de traitement de l'information, le système de commande (**régulateur**), en fonction d'informations sur la valeur désirée pour la mesure (**consigne**) et sa valeur réelle (**mesure**). Ce principe de boucle de régulation est schématisé sur la figure 11 ci-dessous :

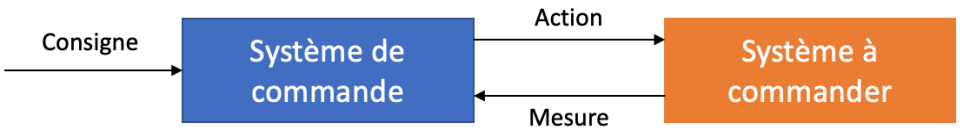


Figure 11 : Schéma de principe d'une boucle de régulation

Un actionneur extrêmement fréquent sur un processus industriel est une vanne, qui s'utilise dans les asservissements de pression ou de débit, on en retrouve dans le système de nettoyage automatisé de la turbine d'enrobage. La température est également un paramètre important qui sera contrôlé via l'utilisation de vannes qui, par l'admission d'un fluide froid et d'un fluide chaud, vont régler la température souhaitée. Des capteurs de température, de débit vont mesurer le signal envoyé par l'actionneur puis vont renvoyer cette mesure au système de commande.

Si la consigne de température n'est pas atteinte par exemple, le système de commande agira sur les vannes pour réguler la température et atteindre la consigne souhaitée.

Tout ce système de régulation permet la mise en application de la recette de nettoyage et d'obtenir un nettoyage d'équipement entièrement automatisé.

1.4. Procédure de nettoyage

Avant de commencer une validation, une procédure de nettoyage doit être mise en place, approuvée et appliquée par le personnel habilité. La procédure de nettoyage appliquée est schématisée de la façon suivante sur la figure 12 :

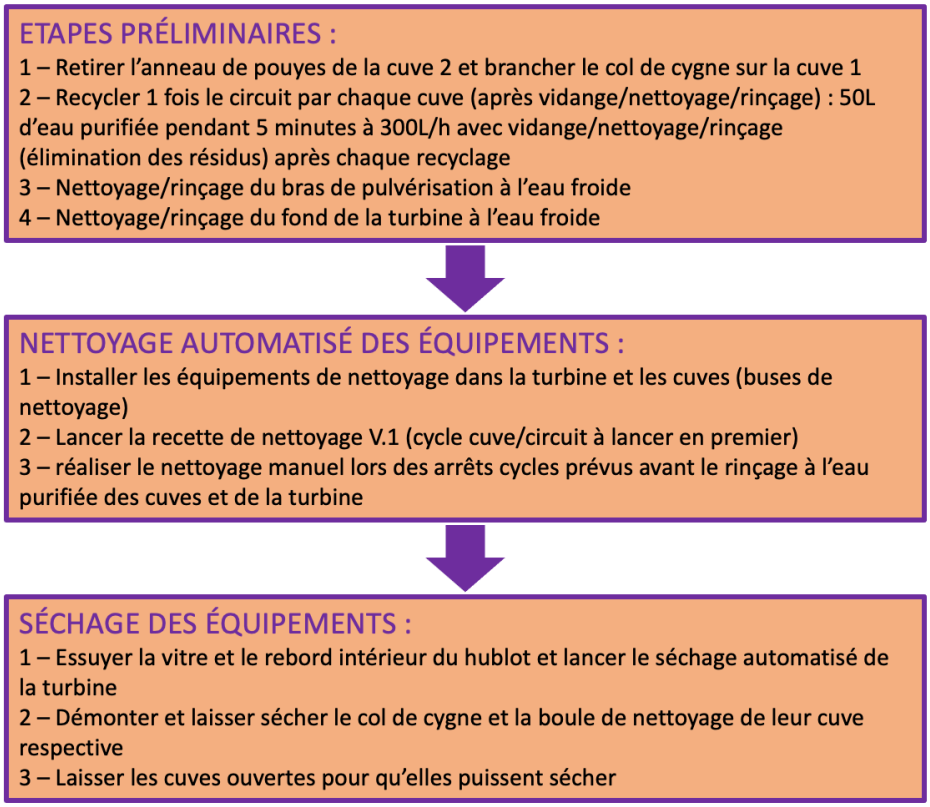


Figure 12 : Déroulement du nettoyage

Cette procédure constitue une trame à suivre pour les opérateurs lors de chaque nettoyage.

2. Méthodes d'optimisation

2.1. SMED

SMED signifie « Single Minute Exchange of Die », c'est-à-dire échanger un outil en moins de 10min, donc avec un temps comprenant un seul chiffre. C'est une méthode d'organisation née dans les années 70 dans l'univers industriel de Toyota. Elle a pour objectif d'optimiser un procédé, un changement de format, en réduisant le temps de certaines opérations ou bien en supprimant totalement certaines opérations qui ne seraient pas utiles. Pour ce faire, un groupe de travail multidisciplinaire est constitué (opérateurs, techniciens de maintenance, responsables) pour impliquer toutes les personnes concernées. Un SMED peut se décomposer en 5 phases(17) :

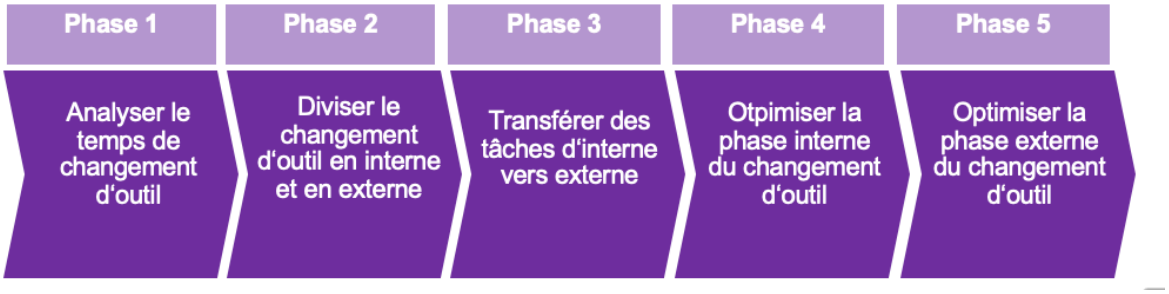


Figure 13 : Différentes phases de la méthode SMED

La première étape sera d'identifier toutes les opérations nécessaires au changement de format et dans quel ordre. Il faut ensuite déterminer la durée d'exécution de chaque opération et comment les ordonner dans le temps. Pour cela il faut réaliser un bilan initial, c'est-à-dire observer un changement complet et relever toutes les informations nécessaires : chronologie des opérations, durée, nombre d'opérateurs requis, matériel à utiliser, contraintes durant le changement. Durant cette observation, chaque opération est chronométrée afin d'avoir une durée précise pour chaque opération. Ce bilan permet de connaître la réalité des faits actuels, cela constituera une base pour une future optimisation.

Les opérations observées doivent ensuite être catégorisées en interne ou externe. Une opération interne est une opération qui doit être réalisée une fois que la machine est arrêtée, elle ne peut être anticipée avant l'arrêt de la machine. En revanche, une opération externe peut être anticipée et réalisée avant l'arrêt de la machine, comme par exemple la préparation de chariots, du matériel de nettoyage etc.

La phase 3 consiste à transformer des opérations internes en opérations externes, donc des opérations qui étaient jusqu'à présent réalisées pendant l'arrêt de la machine mais qui pourraient être réalisées avant ou après l'arrêt de la machine.

Par la suite ces opérations internes pourront être optimisées en les parallélisant. Au lieu de réaliser deux opérations successivement par un seul opérateur, deux opérateurs pourront réaliser ces deux opérations en même temps afin de gagner du temps et donc de diminuer le temps total d'un changement de format par exemple.

Enfin, la dernière étape consiste à optimiser les opérations externes, de la même façon que pour les opérations internes.

Tout cela permet d'avoir finalement un standard, optimisé, que les opérateurs doivent respecter afin de toujours mettre le même temps pour changer de format et ainsi gagner en productivité.

Il en découle ensuite une analyse approfondie à l'aide d'un diagramme de Pareto par exemple. Un exemple d'analyse de changement de format sur une ligne de conditionnement est présenté sur la figure 14 ci-dessous :

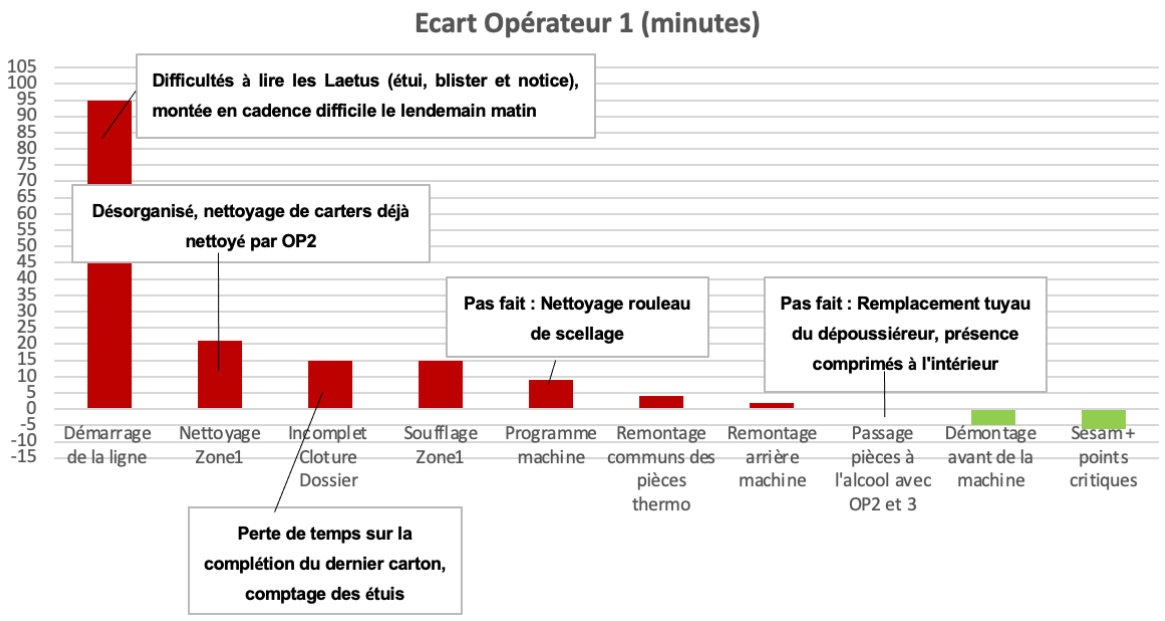


Figure 14 : Analyse Pareto

Il est ressorti de cette analyse qu'une grande partie des tâches des opérateurs avaient duré plus de temps que le standard défini théoriquement. Il en est également ressorti un manque général d'organisation et de coordination entre les 3 opérateurs, ce qui fait perdre énormément de temps. D'où l'intérêt d'organiser les tâches de façon logique et coordonnée entre les opérateurs.

Cette méthode est très intéressante et peut s'avérer très efficace pour mettre en place des améliorations de procédé, des standards et procédures que doivent suivre les opérateurs, tout ceci dans le but d'être le plus efficace possible en perdant le moins de temps possible. Dans notre cas pratique, la méthode SMED n'a pas été utilisée mais a fortement influencée les modifications réalisées. Elle reste une méthode d'optimisation de référence.

2.2. Modification de la recette et du produit détergent

La modification majeure dans ce procédé de nettoyage, qui fera l'objet d'une validation, est l'introduction d'un nouveau produit détergent. Ce nouveau produit détergent provient d'un fournisseur agrée et a été testé au préalable en laboratoire afin d'observer son efficacité sur les constituants de la spécialité pharmaceutique. Les essais ne sont pas réalisés sur notre site, c'est le fournisseur qui se charge de les réaliser et de nous transmettre ensuite les résultats. Le détergent ici choisi est un produit alcalin qui va permettre d'éliminer les souillures organiques et qui a montré une grande efficacité pour l'élimination de l'Eudragit.

L'introduction d'un nouveau produit détergent implique de modifier la recette de nettoyage. Concernant la nouvelle recette de nettoyage, celle-ci a été modifié puis programmée à l'aide d'un logiciel spécifique utilisé sur le site, par une entreprise extérieure spécialisée. Au fur et à mesure de la programmation, des essais à blanc ont été réalisés avec l'aide d'un opérateur habilité pour vérifier le bon enchaînement des différentes phases du cycle de nettoyage, les ouvertures des bonnes vannes, la délivrance des bonnes quantités d'eau et de produit détergent (pendant les essais le nouveau produit détergent n'était pas encore utilisé), etc. La quantité de détergent à délivrer automatiquement a été calculée de façon à obtenir un dosage de 5%, préconisé par le fournisseur, en fonction des quantités d'eau programmées dans la recette.

Une recette unique a donc été créée, tout en gardant deux cycles distincts, celui des cuves de solution et celui de la turbine, mais qui peuvent à présent se dérouler en même temps. Le risque de confusion pour les opérateurs est également diminué puisqu'il n'existe plus qu'une seule recette et non deux comme auparavant. Le nettoyage se termine toujours par un rinçage à l'eau purifiée. La nouvelle recette de nettoyage se présente de la façon suivante :

Tableau 5 : Recette de nettoyage version 2

Cycle Turbine	Cycle cuves/circuit
Phase 1 : Nettoyage eau brute turbine	Phases 1 et 2 : Rinçage eau brute cuve 1 et 2
Phase 2 : Nettoyage détergent turbine	Phases 3 et 4 : Nettoyage détergent cuve 1 et 2
Arrêt pour opération manuelle	Phase 5 : Nettoyage eau brute cuve 1 et 2
Phase 3 : Rinçage eau brute turbine	Arrêt pour opération manuelle
Arrêt pour opération manuelle	Phases 6 et 7 : Rinçage eau brute cuve 1 et 2
Phase 4 : Rinçage eau purifiée turbine	Phases 8 et 9 : Rinçage eau purifiée cuves 1 et 2

Par exemple, le bras de la turbine est souvent encrassé, il est donc indispensable de le dégrossir à l'eau brute manuellement avant le lancement du cycle de nettoyage mais aussi après la phase 2 du cycle turbine (cf. tableau 5) avant de rincer à l'eau brute. Le nettoyage de la turbine se termine ensuite par un cycle de séchage. La recette intégrale est présentée en *Annexe 3*.

Au total ces essais ont duré plusieurs semaines et ont fini par être concluants. La recette a pu être approuvée par le service Validation et une validation de nettoyage a donc été possible en utilisant cette fois-ci le nouveau produit détergent, après rédaction d'un protocole de validation.

2.3. Optimisation de la procédure de nettoyage

Tout comme la recette de nettoyage, la procédure de nettoyage a dû être entièrement révisée pour coller au mieux à la nouvelle recette de nettoyage. J'ai pour cela suivi tous les essais de nettoyage, un nettoyage complet dure en moyenne une journée complète, j'ai donc pu observer dans un premier temps la façon de faire des opérateurs (souvent différente d'un opérateur à l'autre). J'ai également pris de nombreuses photos pour pouvoir réaliser un mode opératoire le plus détaillé possible et compréhensible par tout le monde, que ce soit pour les opérateurs déjà en activité dans le flux ou pour tout nouvel arrivant novice en la matière.

Le principal objectif est d'harmoniser les pratiques de chacun, pour que chaque opérateur réalise les opérations dans un ordre précis, avec les produits de nettoyage adéquat tels que décrits dans le mode opératoire afin que le nettoyage soit reproductible quel que soit l'opérateur qui effectue le nettoyage. Le fait d'observer ces pratiques avec un regard extérieur permet de détecter des incohérences que ne voient pas forcément les opérateurs qui sont habilités depuis des années, cela permet aussi d'optimiser et de gagner du temps pour réduire les durées de nettoyage souvent très longues. J'ai donc émis quelques remarques sur le mode opératoire, qui ont été approuvées ou non par les opérateurs pour des raisons de praticité, comme l'utilisation de matériel qui pourrait leur faciliter la tâche, l'ordre des étapes etc ... Une fois nos idées mises en commun et l'ordre des étapes à réaliser établi, je peux alors rédiger le mode opératoire de la façon la plus visuelle possible sous forme de tableau et avec de nombreuses photos.

Toute cette démarche permettra d'éviter des erreurs lors du nettoyage, que le nettoyage soit reproductible, quel que soit l'opérateur qui le réalisera. Si le nettoyage se passe correctement et toujours de la même façon, le risque de contamination est presque inexistant, il n'y a pas de perte de temps et la productivité ne sera que meilleure.

Un extrait du mode opératoire de la turbine d'enrobage est visible ci-dessous :

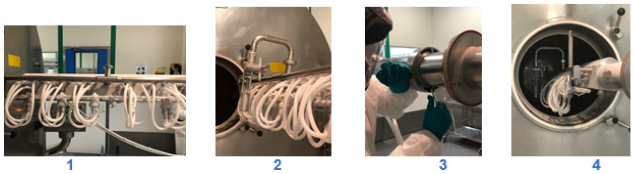
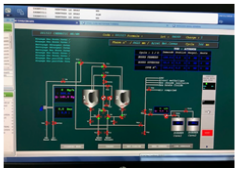
5	**Recyclages terminés, lancement de la recette de nettoyage**	• Enlever le sabot de la turbine et **bien le fixer sur la table prévue à cet effet** • Monter la rampe de nettoyage sur le bras (1), installer la tête Fury (2) puis régler l'orientation du bras (3) de façon à ce que la tête de nettoyage Fury soit bien droite et orientée vers le sol (4)  1 2 3 4 • Rentrer le bras de pulvérisation dans la turbine et **ouvrir l'égout de la turbine** • Rincer le bras et le fond de la turbine à l'eau brute froide pour dégrossir • Fermer les portes et gonfler les joints (boutons sur pupitre de commande à côté de la GLATT) • Lancer la **recette 001523** sur Yokogawa (**cycle cuves en 1er**) 

Figure 15 : Mode opératoire de nettoyage

3. Validation

Tous les prérequis de validation étaient réunis pour pouvoir commencer la série d'essais de validation du nettoyage. Un autre objectif de la validation sera également d'atteindre un nombre maximal de lots entre chaque nettoyage égal à 20, contre 16 auparavant.

3.1. Déroulé des essais de validation

Après 20 lots de production, le premier nettoyage de la série de 3 nettoyages de validation a été lancé, avec la participation d'un opérateur habilité, d'une personne du service Validation et de moi-même. Le but étant ici de vérifier le bon déroulement de la recette avec le nouveau produit détergent, après des essais réalisés à blanc.

Après chaque arrêt flash du cycle NEP, une inspection visuelle était réalisée pour s'assurer de l'efficacité de ce dernier. Rapidement, il s'est avéré que le produit détergent provoquait énormément de mousse à l'intérieur des cuves, donc assez difficile à rincer. Une étape manuelle était nécessaire après la phase 5 du cycle cuves/circuit (cf. tableau 5) pour éliminer la mousse restante avant le rinçage à l'eau purifiée. Les étapes manuelles doivent cependant être limitées au maximum afin d'assurer une reproductibilité optimale du procédé de nettoyage. Ces étapes manuelles doivent être mentionnées dans la procédure de nettoyage pour être reproduites le plus fidèlement possible par tous les opérateurs.

3.2. Contrôles

A la fin de chaque nettoyage, des prélèvements chimiques et microbiologiques ont été réalisés puis analysés. L'équipement était alors bloqué durant au moins une journée, le temps d'avoir les résultats des analyses, aucun lot de production ne pouvait être lancé. Le plan de prélèvement a été défini au préalable, celui-ci est spécifique à l'équipement et non au produit détergent, il n'a donc pas été modifié pour cette validation. Des prélèvements microbiologiques par count-tact ainsi que des prélèvements analytiques par écouvillonnage et analyse des eaux de rinçages ont été réalisés à la fin de chaque nettoyage d'une série de 3 nettoyages.

Concernant la recherche de PA, la quantité maximale admissible pour une turbine d'enrobage est de 239 mg. La surface totale en contact produit d'une turbine d'enrobage est de 186838 cm^2. La norme de PA pour une turbine sera alors égale à :

$$N_{TOT} = \frac{Quantité\ maximale\ admissible\ (mg)}{Surface\ totale\ en\ contact\ produit\ (cm^2)} = \frac{239}{186838} = 1{,}28\mu g/cm^2$$

Si l'on souhaite obtenir la norme de PA à la pièce, pour le cylindre et hublot de la turbine par exemple d'une surface de 7426 cm^2, la norme à la pièce sera égale à :

$$N_{pièce} = 2 \times 1{,}28.10^{-3} \times 7426 = 19mg$$

En appliquant les méthodes de calcul conformément à *l'Annexe 1 et à l'Annexe 2*, les résultats suivants ont été obtenus après prélèvements :

Tableau 6 : Résultats de recherche de PA

Pièces	Critère à la pièce (mg)	Résultats 1er nettoyage (mg)	Résultats 2e nettoyage (mg)	Résultats 3e nettoyage (mg)
Paroi Turbine	**366**	Non décelable	Non décelable	Non décelable
Bras de pulvérisation	**24**	Non décelable	Non décelable	Non décelable
Cylindre et hublot	**19**	Non décelable	Non décelable	Non décelable
Goulotte de chargement	**31**	Non décelable	Non décelable	Non décelable
A l'équipement	**220**	Non décelable	Non décelable	Non décelable
STATUT		CONFORME	CONFORME	CONFORME

Tableau 7 : Résultats de recherche de détergent

Pièces	Critère à la pièce (mg)	Résultats 1er nettoyage (mg)	Résultats 2e nettoyage (mg)	Résultats 3e nettoyage (mg)
Turbine TB1040	**2201**	1780	1680	1751
Cuve CU1060	**454**	325	442	446
Cuve CU1061	**454**	< 236	< 243	< 243
Goulotte de chargement	**93**	< 15	Non décelable	Non décelable
Goulotte de déchargement	**104**	< 15	Non décelable	Non décelable
Anneau Pouyès	**66**	< 15	Non décelable	Non décelable
STATUT		CONFORME	CONFORME	CONFORME

Tableau 8 : Résultats de recherche des CRT

Pièces	Critère à la pièce (ppm)	Résultats 1er nettoyage (ppm)	Résultats 2e nettoyage (ppm)	Résultats 3e nettoyage (ppm)
Turbine TB1040	**NA**	0,90	Non décelable	2,39
Cuve CU1060	**NA**	1,10	Non décelable	2,84
Cuve CU1061	**NA**	2,50	2,25	3,70
Goulotte de chargement	**NA**	Non décelable	0,03	Non décelable
Total CRT	≤ **10**	4,50	2,28	8,93
STATUT		CONFORME	CONFORME	CONFORME

Le contrôle visuel après chaque nettoyage s'est également montré conforme, tout comme les résultats microbiologiques. Au vu de ces résultats, bien que tous les nettoyages soient conformes, on peut voir que les résultats obtenus pour la recherche de détergent sur la cuve CU1060 contenant l'Eudragit sont assez élevés et proches de la spécification. Après une réunion il a donc été décidé de rajouter deux cycles de rinçage à l'eau brute pour la cuve CU1060. Deux cycles supplémentaires de rinçage à l'eau brute ont également été ajoutés pour la turbine, les résultats étant également plutôt élevés en ce qui concerne la recherche de détergent.

Pour cela la recette a dû être modifiée, revalidée par le service Validation avant d'effectuer une nouvelle série de validation de trois nettoyages. Cette nouvelle version de recette est visible dans son intégralité en *Annexe 4*. Des prélèvements seront également effectués après chaque nettoyage, excepté la recherche de PA qui a déjà donné des résultats conformes après la première série de trois nettoyages, la nouvelle version de la recette ne modifiant que la partie rinçage, il n'est pas nécessaire d'effectuer une nouvelle fois cette recherche de PA. De même et pour les mêmes raisons qu'évoquées précédemment, les recherches de détergent et de CRT ne seront pas effectuées au niveau des goulottes de chargement et de déchargement, ainsi que l'anneau de Pouyès, les résultats étant déjà conformes et la recette n'impactant que la turbine et les cuves.

3.3. Nouvelle validation

Ci-dessous sont présentés les résultats de la dernière série de trois nettoyages après modification de la recette de nettoyage :

Tableau 9 : Résultats de détection du détergent

Pièces	Critère à la pièce (mg)	Résultats 4e nettoyage (mg)	Résultats 5e nettoyage (mg)	Résultats 6e nettoyage (mg)
Turbine TB1040	**2201**	759	1241	1452
Cuve CU1060	**454**	Non décelable	426	< 281
Cuve CU1061	**454**	Non décelable	< 250	< 250
Goulotte de chargement	**93**	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
Goulotte de déchargement	**104**	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
Anneau Pouyès	**66**	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
STATUT		CONFORME	CONFORME	CONFORME

Les résultats sont ici conformes pour le détergent car aucun ne dépasse le critère d'acceptation à la pièce. De plus, ceux-ci se sont améliorés par rapport à la première série de validation. Il n'y aura donc aucun risque de contamination par le détergent pour les lots suivants.

Tableau 10 : Résultats de détection de composants résiduels totaux

Pièces	Critère à la pièce (ppm)	Résultats 4e nettoyage (ppm)	Résultats 5e nettoyage (ppm)	Résultats 6e nettoyage (ppm)
Turbine TB1040	**NA**	1,12	Non décelable	1,10
Cuve CU1060	**NA**	0,35	1,20	0,60
Cuve CU1061	**NA**	Non décelable	1,30	Non décelable
Goulotte de chargement	**NA**	Non réalisé	Non réalisé	Non réalisé
Total CRT	≤ **10**	1,47	2,50	1,70
STATUT		CONFORME	CONFORME	CONFORME

Les composants résiduels totaux sont des composants autre que le détergent et le PA qui peuvent subsister après le nettoyage. La somme des résultats pour chaque pièce ne doit pas dépasser le critère d'acceptation de 10 ppm. Ici les résultats sont de nouveau conformes pour cette nouvelle série de validation.

L'ensemble des résultats d'analyse chimique sont ici conformes. Les résultats microbiologiques ne sont pas présentés mais ont eux aussi été conformes tout au long de la validation, excepté après le tout premier nettoyage. En effet, cet écart par rapport aux spécifications est imputable à une erreur humaine, l'opérateur avait laissé une cuve fermée et non séchée après le nettoyage pendant au moins 8h. Cet évènement ponctuel n'avait pas remis en cause la validation de nettoyage car l'origine avait été rapidement identifiée et une action préventive avait été mise en œuvre immédiatement. Les opérateurs ont été re-sensibilisés et la procédure de nettoyage avait été modifiée afin de souligner l'importance du séchage des équipements en fin de nettoyage. Tout cela dans le but d'éviter la prolifération microbienne et donc une contamination microbiologique.

3.4. Conclusions

A la fin de toutes ces étapes, qui ont duré au total plusieurs mois, la recette de nettoyage version 3 permet d'obtenir des résultats en termes de propreté chimique et microbiologique conformes aux spécifications. Le mode opératoire de nettoyage appliqué permet d'obtenir de façon répétable un niveau de propreté microbiologique conforme pour l'ensemble de l'équipement.

La nouvelle recette de nettoyage ainsi que le nouveau produit détergent pourront désormais être utilisés en routine, pour un nettoyage de la turbine d'enrobage tous les 20 lots. Cette augmentation du nombre de lots entre chaque nettoyage permettra une augmentation de la productivité.

La formation des opérateurs avec un support adapté, clair et compréhensible joue un rôle prépondérant dans l'efficacité d'un nettoyage, qu'il soit semi-automatique comme ici ou entièrement manuel. Une fois le nettoyage mis en place en routine, les opérateurs ou encadrants se doivent de signaler tout écart ou découverte d'éléments résiduels qui indiqueraient une défaillance du nettoyage, même si celui-ci a été validé au préalable, des dysfonctionnements peuvent apparaître au fil du temps. C'est pourquoi l'amélioration continue, l'optimisation des procédés sont essentiels pour maintenir un niveau de qualité constant.

CONCLUSION

Afin de garantir la qualité du médicament et la sécurité du patient, la maîtrise de la contamination par les industries pharmaceutiques est essentielle. Une connaissance approfondie des différentes sources de contamination existantes ainsi que des zones critiques des équipements permet de diminuer considérablement ce risque de non-qualité.

Le nettoyage tient une place centrale dans cette lutte contre la contamination. Les stratégies de validation mises en place par les industriels permettent de démontrer formellement que le risque de contamination croisée due à un mauvais nettoyage des équipements est éliminé. Le nettoyage est une opération pharmaceutique aussi importante sinon plus, que toutes les opérations pharmaceutiques unitaires permettant la fabrication d'un médicament.

Ma participation à la validation d'un nouveau produit détergent sur un équipement m'a permis de me rendre compte de toute la complexité d'une validation de nettoyage, de la création d'une recette à la mise en place d'un nouveau produit détergent. Une fois le procédé validé, une amélioration continue régulière est indispensable afin d'optimiser le procédé de nettoyage, pour répondre notamment aux exigences règlementaires en constante évolution.

La communication entre les différents acteurs contributeurs tout au long du processus, ainsi que la sensibilisation du personnel par l'intermédiaire de formations sont également essentielles pour une application efficace des procédés de nettoyage validés et mis en place.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/4

2. Sandle T. Biocontamination control for Pharmaceuticals and Healthcare. 1re éd. Elsevier; 2018. 374 p.

3. Baricault A. Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage : Thèse de doctorat d'état de pharmacie : Bordeau ; 2014.

4. Lamouille E. De la mise au point à la validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : Thèse de doctorat d'état de pharmacie : Clermont I; 2004.

5. Sanofi Winthrop Industrie Ambarès. Formation aux bonnes pratiques de fabrication - Recyclage. 2021.

6. Bureau de la connaissance des marchés industriels. Le nettoyage en salle propre, guide, méthodes et bonnes pratiques. Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté. 5e éd. 2005.

7. Le Cercle de Sinner et le TACT : les facteurs à maîtriser pour un nettoyage efficace [Internet]. [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: https://www.jasconsulting.fr/news/73/43/Le-Cercle-de-Sinner-et-le-TACT-les-facteurs-%C3%A0-ma%C3%AEtriser-pour-un-nettoyage-efficace

8. Pelzer Y. Nettoyage et désinfection des équipements de conditionnement : enjeux, problématiques et solutions d'amélioration continue sur un site de fabrication de produits pharmaceutiques et cosmétiques. :113.

9. Millet P. Mécanismes de la détergence : produits, méthodes, évaluations et contrôles. 2017;23.

10. Liagre L. Validation du nettoyage des équipements de production pharmaceutique : Thèse de doctorat d'état de pharmacie : Lille : 2018.

11. Affairs O of R. Validation of Cleaning Processes (7/93). FDA [Internet]. 26 déc 2019; Disponible sur: https://www.fda.gov/validation-cleaning-processes-793

12. Sanofi Winthrop Industrie Ambarès. Procédure de validation de nettoyage des équipements.

13. Les nouvelles exigences des bonnes pratiques de fabrication européennes concernant la Validation du Nettoyage [Internet]. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2017 [cité 16 févr 2021]. Disponible sur: https://www.a3p.org/nouvelles-exigences-bonnes-pratiques-de-fabrication-europeennes-concernant-validation-nettoyage/

14. La validation des procédés de nettoyage : du contrôle à la maîtrise [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: https://www.utc.fr/master-qualite/public/publications/qualite_et_management/MQ_M2/2015-2016/MIM_stages/GARREAU_Helene/index.html

15. Ahmed AR, Mota JP, Shahba AA-W, Irfan M. Chapter 3 - Aqueous polymeric coatings: New opportunities in drug delivery systems. In: Shegokar R, éditeur. Drug Delivery Aspects [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 22 févr 2021]. p. 33-56. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128212226000038

16. Gentil S, Zamaï É. Principes des chaînes de régulation. 2003;25.

17. Sanofi Winthrop Industrie. Formation SMED. 2018.

Annexe 1 : Calcul des critères en fonction de la pièce d'équipement pour la recherche de résidus de principe actif

Tableau 4 – Recherche du PA – Calcul des critères

A LA PIÈCE				
Pièces	**Quantité de PA par écouvillon (mg ou µg)**	**Expression des résultats à la pièce (mg ou µg)**	**Seuil de quantification à la pièce (mg ou µg)**	**Critère à la pièce (mg ou µg)**
Paroi de la turbine	X_T	$\frac{X_T}{25} * S_T$	$\frac{X^*}{25} * S_T$	$2 * N^* * S_T$
Bras de pulvérisation	X_B	$\frac{X_T}{25} * S_B$	$\frac{X^*}{25} * S_B$	$2 * N^* * S_B$
Cylindre et Hublot	X_H	$\frac{X_H}{25} * S_H$	$\frac{X^*}{25} * S_H$	$2 * N^* * S_H$
Déflecteur anti-débordement	X_D	$\frac{X_D}{25} * S_D$	$\frac{X^*}{25} * S_D$	$2 * N^* * S_D$
Goulotte de chargement	X_{GC}	$\frac{X_{GC}}{25} * S_{GC}$	$\frac{X^*}{25} * S_{GC}$	$2 * N^* * S_{GC}$
A L'ÉQUIPEMENT				
Expression des résultats des quantités récupérés à l'équipement (mg ou µg)	$\frac{X_T}{25} * S_T + \frac{X_{HT}}{25} * S_H + \frac{X_T}{25} * S_B + \frac{X_D}{25} * S_D + \frac{X_{GC}}{25} * S_{GC}$			
Critère à l'équipement (mg ou µg)	$N^* * S_{TOTAL}$			

Avec :

N^*: Quantité maximale admissible selon AMB-P-IMP-00749, version en vigueur pour le flux multiproduit ou AMB-P-IMP-000750, version en vigueur, pour le flux Platine en mg ou µg/cm².

X^* : Seuil de quantification par écouvillon défini dans chaque méthode de recherche spécifique de PA concerné (QVNS02/X – Pire des cas) en mg ou µg/écouvillon.

S_T : Surface de la turbine en contact avec le PA selon le groupe d'atelier concerné (Cf. AMB-P-IMP-00794 version en vigueur).

Annexe 2 : Calcul des critères en fonction de la pièce d'équipement pour la recherche de résidus de détergent

Pièces	Quantité de détergent (mg/ml ou µg/ml)	Expression des résultats à la pièce (mg ou µg)	Limite de quantification (mg ou µg)	Critère (norme*surface) (mg ou µg)
Turbine	Z_T	$Z_T * V_T$	$L_Q * V_T$	$N * S_T$
Cuve + Circuit	Z_C	$Z_C * V_C$	$L_Q * V_C$	$N * S_C$
Goulotte de chargement	Z_{GC}	$Z_{GC} * V_{GC}$	$L_Q * V_{GC}$	$N * S_{GC}$
Goulotte de déchargement	Z_{GD}	$Z_{GD} * V_{GD}$	$L_Q * V_{GD}$	$N * S_{GD}$
Anneau POUYES	Z_P	$Z_P * V_P$	$L_Q * V_P$	$N * S_P$

Avec:

V_T : Volume d'eau purifiée introduit dans la turbine en mL.

V_C : Volume d'eau purifiée introduit dans la cuve et le circuit en mL (pour chaque cuve nettoyée).

V_{GC} : Volume d'eau purifiée introduit dans la goulotte de chargement en mL.

V_{GD} : Volume d'eau purifiée introduit dans la goulotte de déchargement en mL.

V_P : Volume d'eau purifiée introduit dans l'anneau POUYES en mL.

N : Quantité de détergent maximale admissible selon AMB-P-PROC-00439, version en vigueur

L_Q : Limite de quantification définie selon la méthode de recherche analytique spécifique du détergent concerné.

S_T : Surface de la turbine en contact avec le détergent selon le groupe d'atelier concerné (Cf. AMB-P-IMP-00794 version en vigueur).

S_C : Surface de la cuve et circuit en contact avec le détergent (Pour chaque cuve nettoyée - Cf. AMB-P-IMP-00794 version en vigueur).

S_{GC} : Surface de la goulotte de chargement en contact avec le détergent (Cf. AMB-P-IMP-00794 version en vigueur).

S_{GD} : Surface de la goulotte de déchargement en contact avec le détergent (Cf. AMB-P-IMP-00794 version en vigueur).

S_P : Surface de l'anneau POUYES en contact avec le détergent (Cf. AMB-P-IMP-00794 version en vigueur).

Annexe 3 : Recette de nettoyage version 2

CYCLE TURBINE	
PHASE 1	NETTOYAGE EAU BRUTE TURBINE
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée par l'extérieur	300 L
Quantité soutirée par l'intérieur	300 L
Arrêt en fin de phase	NON
PHASE 2	NETTOYAGE DETERGENT TURBINE
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée pour nettoyage extérieur	200 L
Quantité soutirée pour nettoyage intérieur	500 L
Durée de recyclage par l'extérieur	15min
Durée de recyclage par l'intérieur	45min
Arrêt en fin de phase	OUI
PHASE 3	RINCAGE EAU BRUTE TURBINE
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée pour nettoyage extérieur	200 L
Quantité soutirée pour nettoyage intérieur	200 L
Arrêt en fin de phase	OUI
Quantité soutirée pour nettoyage égouts	200 L
PHASE 4	RINCAGE EAU PURIFIEE TURBINE
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée pour nettoyage extérieur	100 L
Quantité soutirée pour nettoyage intérieur	100 L
Arrêt en fin de phase	OUI
Quantité soutirée pour nettoyage égouts	100 L

CYCLE CUVES ET CIRCUIT	
PHASE 1	RINCAGE EAU BRUTE CUVES/CIRCUIT
Numéro de cuve	1
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée buses fermées	100 L
Quantité soutirée buses ouvertes	20 L
Quantité soutirée sur cuve	100 L
Arrêt en fin de phase	NON
PHASE 2	RINCAGE EAU BRUTE CUVES/CIRCUIT
Numéro de cuve	2
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée buses fermées	100 L
Quantité soutirée buses ouvertes	20 L
Quantité soutirée sur cuve	100 L

Arrêt en fin de phase	NON
PHASE 3	**NETTOYAGE DETERGENT CUVES/CIRCUIT**
Numéro de cuve	1
Nombre de cycles	2
Quantité soutirée buses fermées	150 L
Durée de recyclage buses fermées	15min
Durée de recyclage buses ouvertes	1min
Durée de recyclage sur cuve	20min
Arrêt en fin de phase	OUI
PHASE 4	**NETTOYAGE DETERGENT CUVES/CIRCUIT**
Numéro de cuve	2
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée buses fermées	150 L
Durée de recyclage buses fermées	15min
Durée de recyclage buses ouvertes	1min
Durée de recyclage sur cuve	20min
Arrêt en fin de phase	OUI
PHASE 5	**NETTOYAGE EAU BRUTE CUVES/CIRCUIT**
Numéro de cuve	1
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée buses fermées	200 L
Durée de recyclage buses fermées	5min
Durée de recyclage buses ouvertes	1min
Durée de recyclage sur cuve	5min
Arrêt en fin de phase	NON
PHASE 6	**RINCAGE EAU BRUTE CUVES/CIRCUIT**
Numéro de cuve	1
Nombre de cycles	3
Quantité soutirée buses fermées	100 L
Quantité soutirée buses fermées	20 L
Quantité soutirée sur cuve	100 L
Arrêt en fin de phase	NON
PHASE 7	**RINCAGE EAU BRUTE CUVES/CIRCUIT**
Numéro de cuve	2
Nombre de cycles	3
Quantité soutirée buses fermées	100 L
Quantité soutirée buses fermées	20 L
Quantité soutirée sur cuve	100 L
Arrêt en fin de phase	OUI
PHASE 8	**RINCAGE EAU PURIFIEE CUVES/CIRCUIT**
Numéro de cuve	1
Nombre de cycles	1

Quantité soutirée buses fermées	100 L
Quantité soutirée buses fermées	20 L
Quantité soutirée sur cuve	50 L
Arrêt en fin de phase	NON
PHASE 9	**RINCAGE EAU PURIFIEE CUVES/CIRCUIT**
Numéro de cuve	1
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée buses fermées	100 L
Quantité soutirée buses fermées	20 L
Quantité soutirée sur cuve	50 L
Arrêt en fin de phase	NON

Annexe 4 : Recette de nettoyage version 3

CYCLE TURBINE	
PHASE 1	NETTOYAGE EAU BRUTE TURBINE
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée par l'extérieur	300 L
Quantité soutirée par l'intérieur	300 L
Arrêt en fin de phase	NON
PHASE 2	NETTOYAGE DETERGENT TURBINE
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée pour nettoyage extérieur	200 L
Quantité soutirée pour nettoyage intérieur	500 L
Durée de recyclage par l'extérieur	15min
Durée de recyclage par l'intérieur	45min
Arrêt en fin de phase	OUI
PHASE 3	RINCAGE EAU BRUTE TURBINE
Nombre de cycles	3
Quantité soutirée pour nettoyage extérieur	200 L
Quantité soutirée pour nettoyage intérieur	200 L
Arrêt en fin de phase	OUI
Quantité soutirée pour nettoyage égouts	200 L
PHASE 4	RINCAGE EAU PURIFIEE TURBINE
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée pour nettoyage extérieur	100 L
Quantité soutirée pour nettoyage intérieur	100 L
Arrêt en fin de phase	OUI
Quantité soutirée pour nettoyage égouts	100 L

CYCLE CUVES ET CIRCUIT	
PHASE 1	RINCAGE EAU BRUTE CUVES/CIRCUIT
Numéro de cuve	1
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée buses fermées	100 L
Quantité soutirée buses ouvertes	20 L
Quantité soutirée sur cuve	100 L
Arrêt en fin de phase	NON
PHASE 2	RINCAGE EAU BRUTE CUVES/CIRCUIT
Numéro de cuve	2
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée buses fermées	100 L
Quantité soutirée buses ouvertes	20 L
Quantité soutirée sur cuve	100 L
Arrêt en fin de phase	NON

PHASE 3	NETTOYAGE DETERGENT CUVES/CIRCUIT
Numéro de cuve	1
Nombre de cycles	2
Quantité soutirée buses fermées	150 L
Durée de recyclage buses fermées	15min
Durée de recyclage buses ouvertes	1min
Durée de recyclage sur cuve	20min
Arrêt en fin de phase	OUI
PHASE 4	**NETTOYAGE DETERGENT CUVES/CIRCUIT**
Numéro de cuve	2
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée buses fermées	150 L
Durée de recyclage buses fermées	15min
Durée de recyclage buses ouvertes	1min
Durée de recyclage sur cuve	20min
Arrêt en fin de phase	OUI
PHASE 5	**NETTOYAGE EAU BRUTE CUVES/CIRCUIT**
Numéro de cuve	1
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée buses fermées	200 L
Durée de recyclage buses fermées	5min
Durée de recyclage buses ouvertes	1min
Durée de recyclage sur cuve	5min
Arrêt en fin de phase	NON
PHASE 6	**RINCAGE EAU BRUTE CUVES/CIRCUIT**
Numéro de cuve	1
Nombre de cycles	5
Quantité soutirée buses fermées	100 L
Quantité soutirée buses fermées	20 L
Quantité soutirée sur cuve	100 L
Arrêt en fin de phase	NON
PHASE 7	**RINCAGE EAU BRUTE CUVES/CIRCUIT**
Numéro de cuve	2
Nombre de cycles	3
Quantité soutirée buses fermées	100 L
Quantité soutirée buses fermées	20 L
Quantité soutirée sur cuve	100 L
Arrêt en fin de phase	OUI
PHASE 8	**RINCAGE EAU PURIFIEE CUVES/CIRCUIT**
Numéro de cuve	1
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée buses fermées	100 L

Quantité soutirée buses fermées	20 L
Quantité soutirée sur cuve	50 L
Arrêt en fin de phase	NON
PHASE 9	**RINCAGE EAU PURIFIEE CUVES/CIRCUIT**
Numéro de cuve	1
Nombre de cycles	1
Quantité soutirée buses fermées	100 L
Quantité soutirée buses fermées	20 L
Quantité soutirée sur cuve	50 L
Arrêt en fin de phase	NON

SERMENT DE GALIEN

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

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Titre : ***Validation et optimisation du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique dans un flux de production dédié***

Résumé : La maîtrise de la contamination est essentielle pour les industries pharmaceutiques. Des moyens de lutte et de prévention doivent être mis en place afin de répondre aux exigences règlementaires en constante évolution, dans le but de garantir la qualité du médicament et la sécurité du patient.

Le nettoyage est un moyen de lutte indispensable contre la contamination et fait partie intégrante du procédé de fabrication d'un médicament. Les procédés de nettoyage sont conçus de façon à obtenir un nettoyage efficace et reproductible. Leur efficacité doit être démontrée grâce à différentes stratégies de validation. La validation constitue ainsi une étape clé de la maîtrise de la contamination.

L'optimisation des procédés de nettoyage, tant dans leur conception que dans leur application, est également primordiale pour les entreprises. Différentes méthodes existent et sont applicables aussi bien pour des flux de production multi-produits que pour des flux de production dédiés. Une bonne maîtrise du nettoyage garantira une maîtrise de la contamination.

Mots clés : Nettoyage – Industrie pharmaceutique – Validation – Optimisation

---

Title : ***Validation and optimization of cleaning in the pharmaceutical industry : practical case in a dedicated workshop***

Abstract : Controlling contamination is essential for pharmaceutical industries. Control and prevention measures must be put in place to meet evolving regulatory requirements, with the aim of ensuring drug quality and patient safety.

Cleaning is an indispensable means of controlling contamination and is an integral part of a drug manufacturing process. Cleaning processes are designed to achieve efficient and reproductible cleaning. Their effectiveness must be demonstrated through different validation strategies. Validation is thus a key step in controlling contamination.

The optimization of cleaning processes, both in their design and application, is also primordial for industries. Different methods exist and are applicable as well for multi-products workshops as dedicated workshops. A good mastery of the cleaning will ensure a good control of the contamination.

Keywords : Cleaning – Pharmaceutical industry – Validation – Optimization

---

UFR des Sciences Pharmaceutiques de Bordeaux