



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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



Ph N 2003/37
Double

5, rue Albert Lebrun BP 403, 54001 NANCY Cedex

2003

VALIDATION DES PROCEDES DE NETTOYAGE.

APPLICATION A UN CAS CONCRET DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 juin 2003

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

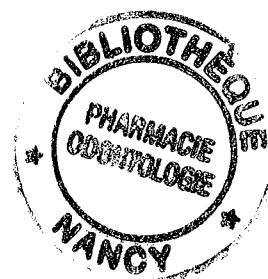
par **Laurence CONTE**
née le 07 février 1978 (à Saint-Dié-des-Vosges)

DB 28743

Membres du Jury

Président : M.NICOLAS Alain, Professeur

Juges : Mme OUDET Christine, Responsable Laboratoire de Contrôle Qualité, Sanofi-Synthélabo
Mme LESQUOY Karine, Chef de projet Qualité, Université Henri Poincaré





BU PHARMA-ODONTOL

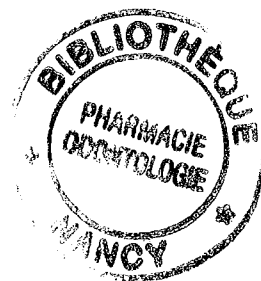


104 063180 8

D



5, rue Albert Lebrun BP 403, 54001 NANCY Cedex



2003

VALIDATION DES PROCEDES DE NETTOYAGE.

APPLICATION A UN CAS CONCRET DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 juin 2003

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Laurence CONTE**
née le 07 février 1978 (à Saint-Dié-des-Vosges)

DE 18793

Membres du Jury

Président : M.NICOLAS Alain, Professeur

Juges : Mme OUDET Christine, Responsable Laboratoire de Contrôle Qualité, Sanofi-Synthélabo
Mme LESQUOY Karine, Chef de projet Qualité, Université Henri Poincaré

Membres du personnel enseignant 2002/2003

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Anne ROVEL

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsable de la Filière industrie

Jeffrey ATKINSON

**DOYEN HONORAIRE**

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M.	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mlle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Bactériologie -Immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand (Professeur associé)	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie, immunologie
M.	SIEST Gérard	Biologie, pharmacologie moléculaire
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève

Pratique officinale

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérard	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
M.	COLLIN Jean-François	Santé publique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie, virologie, parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie-France	Chimie physique générale
Mme	ROVEL Anne	Histologie, physiologie
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	VISVIKIS Athanase	Biologie moléculaire
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe

Anglais

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

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

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

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



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

REMERCIEMENTS

Je remercie les membres de mon jury, Mme LESQUOY Karine, Mme OUDET Christine et M. le professeur NICOLAS Alain pour leur participation à ma soutenance de thèse.

Je remercie plus particulièrement Mme OUDET Christine et M. NICOLAS Alain pour le temps qu'ils m'ont accordé en vue de l'élaboration de ma thèse ainsi que de leur intérêt. Merci de votre disponibilité, de votre aide et de votre soutien.

Merci Christine pour m'avoir accueillie au sein du laboratoire de contrôle qualité du site de production Sanofi-Synthélabo de Quétigny et de m'avoir soumis mon sujet de thèse.

Je n'oublie pas tous les professeurs de la faculté de pharmacie de Nancy qui ont contribué par leur enseignement au bon déroulement de cette thèse.

Merci également à toute ma famille pour leur encouragement durant toute ma scolarité, à tous mes proches, collègues et amis, pour leur appui dans la rédaction de ce rapport.

SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

CHAPITRE 1 : INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1.1 - LE MÉDICAMENT	3
1.1.1 - DÉFINITION.....	3
1.1.2 - LE MÉDICAMENT : PRODUIT DE CONSOMMATION PARTICULIER	4
1.2 - LES RÉFÉRENTIELS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	5
1.2.1 - RÉFÉRENTIELS RÉGLEMENTAIRES	5
1.2.2 - RÉFÉRENTIELS NORMATIFS	8
1.2.3 - RÉFÉRENTIELS PROFESSIONNELS ET AUTRES DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES	8
1.2.4 - LE DOSSIER D'AMM ET LE CTD	9
1.2.4.1 - <i>Le dossier d'AMM</i>	9
1.2.4.2 - <i>Le Document Technique Commun (CTD)</i>	9
1.3 - LA QUALITÉ AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	10
1.3.1 - LA QUALITÉ ET L'ASSURANCE QUALITÉ.....	10
1.3.1.1 - <i>La Qualité</i>	10
1.3.1.2 - <i>L'Assurance Qualité</i>	10
1.3.2 - LE CONTRÔLE QUALITÉ.....	11
1.3.3 - VALIDATION DE PROCÉDÉ ET DE MÉTHODES ANALYTIQUES	11
1.3.3.1 - <i>Pourquoi valider</i>	11
1.3.3.2 - <i>Déroulement de la validation des procédés</i>	12
1.3.3.2.1 - Qualification des équipements	13
1.3.3.2.2 - Validation des méthodes d'analyses.....	14

CHAPITRE II : LA VALIDATION DES PROCÉDES DE NETTOYAGE

2.1 - PRINCIPES GÉNÉRAUX	16
2.1.1 - DÉFINITION.....	16
2.1.2 - MISE EN ŒUVRE.....	17
2.1.3 - MÉTHODES DE NETTOYAGE	17
2.1.3.1 - <i>Nettoyage manuel</i>	18
2.1.3.2 - <i>Nettoyage semi-automatique</i>	18
2.1.3.3 - <i>Nettoyage automatique</i>	18

2.2 - LES OBJECTIFS.....	18
2.3 - CONTEXTE ET RÉFÉRENCES RÉGLEMENTAIRES	19
2.3.1 - CONTEXTE EUROPÉEN.....	19
2.3.1.1 - <i>Elaboration dans le cadre national d'après les accords européens</i>	19
2.3.1.2 - <i>Textes européens applicables en France</i>	20
2.3.2 - HISTORIQUE ET CONTEXTE AMÉRICAIN	21
2.4 - PRINCIPES.....	22
2.5 - CONDITIONS PRÉREQUISES À LA VALIDATION.....	23
2.5.1 - NIVEAU DE PROPRETÉ À ATTEINDRE	24
2.5.2 - QUALIFICATION DES LOCAUX ET DES ÉQUIPEMENTS.....	24
2.5.3 - QUALIFICATION DU PERSONNEL CHARGÉ DU NETTOYAGE.....	24
2.5.3.1 - <i>Responsabilité</i>	24
2.5.3.2 - <i>Formation</i>	24
2.5.4 - QUALIFICATION DU MATÉRIEL ET DES AGENTS DE NETTOYAGE.....	25
2.5.4.1 - <i>Qualification du matériel de nettoyage</i>	25
2.5.4.2 - <i>Qualification des agents de nettoyage</i>	25
2.5.5 - PROCÉDURES DE NETTOYAGE	26
2.6 - LES ÉLÉMENTS À CLARIFIER ET À OBTENIR AVANT LA VALIDATION. 27	

CHAPITRE III : DEMARCHE POUR LA VALIDATION DE NETTOYAGE

3.1 - PRINCIPE	29
3.2 - ORGANISATION STRATÉGIQUE	30
3.2.1 - CHOIX DES CONTAMINANTS	31
3.2.2 - CHOIX DES ÉQUIPEMENTS ET DES SURFACES	32
3.2.3 - CHOIX DES CRITÈRES D'ACCEPTATION.....	33
3.2.3.1 - <i>Exigences réglementaires</i>	34
3.2.3.2 - <i>Paramètres de détermination</i>	34
3.2.3.3 - <i>Critère de dose exprimé en mg/cm²</i>	34
3.2.3.4 - <i>Critère de 10 ppm (plus petite partie par million) exprimé en mg/cm²</i>	35
3.2.3.5 - <i>Critère visuel</i>	36
3.2.3.6 - <i>Détermination finale des limites pour le produit nettoyé</i>	36
3.2.4 - CHOIX DES MÉTHODES DE PRÉLÈVEMENT	36
3.2.4.1 - <i>Prélèvement de surface</i>	37
3.2.4.2 - <i>Prélèvement des solutions de rinçage</i>	39
3.2.4.3 - <i>Méthode placebo</i>	40
3.2.4.4 - <i>Avantages et inconvénients des différentes méthodes</i>	41
3.2.5 - MÉTHODE ANALYTIQUE.....	43
3.2.5.1 - <i>Critères de choix</i>	43
3.2.5.2 - <i>Analyses physicochimiques</i>	43
3.2.5.2.1 - <i>Méthodes globales</i>	44

3.2.5.2.2 - Méthodes spécifiques	46
3.2.5.2.3 - Bilan des caractéristiques des différentes méthodes d'analyses	49
3.2.5.3 - <i>Les analyses microbiologiques</i>	50
3.3 - DOCUMENTS DE VALIDATION.....	51
3.3.1 - PROTOCOLE DE VALIDATION	51
3.3.2 - RAPPORT DE VALIDATION	51
3.3.3 - PROGRAMME DE REVALIDATION	52
3.4 - PERSPECTIVES DE LA VALIDATION	52
3.4.1 - SUIVI	52
3.4.2 - ACTIONS CORRECTIVES.....	53
3.5 - CONCLUSION	54

CHAPITRE IV : APPLICATION A UN CAS CONCRET

4.1 - PROBLÉMATIQUE	55
4.2 - EQUIPEMENTS - PRODUITS.....	56
4.2.1 - INVENTAIRE DES ÉQUIPEMENTS	56
4.2.2 - CHOIX DES PRODUITS.....	56
4.2.3 - PLAN DE PRÉLÈVEMENT	57
4.2.3.1 - <i>Détermination des points de prélèvements</i>	57
4.2.3.2 - <i>Fiche de prélèvement</i>	58
4.3 - CRITÈRES D'ACCEPTATION	58
4.3.1 - CRITÈRE VISUEL	58
4.3.2 - CALCUL DES CRITÈRES DE DOSE ET DE 10 PPM.....	58
4.3.3 - DÉTERMINATION DU CRITÈRE D'ACCEPTATION	59
4.4 - LES MÉTHODES DE PRÉLÈVEMENT	60
4.4.1 - MATÉRIEL UTILISÉ POUR LES PRÉLÈVEMENTS	60
4.4.2 - MODE OPÉRATOIRE.....	61
4.5 - DÉTERMINATION DU RENDEMENT DE RÉCUPÉRATION.....	62
4.5.1 - PRINCIPE.....	62
4.5.2 - SOLUTION ET QUANTITÉ DÉPOSÉES	63
4.5.3 - PRÉLÈVEMENT ET EXTRACTION DU CONTAMINANT	63
4.5.4 - TEST DE RELARGAGE DES SUPPORTS DE PRÉLÈVEMENT.....	64
4.5.5 - ANALYSE.....	64
4.5.6 - CALCUL DU RENDEMENT DE RÉCUPÉRATION.....	65

4.6 - RÉSULTATS DE LA DÉTERMINATION DU RENDEMENT DE RÉCUPÉRATION	65
4.6.1- TESTS DE DIFFÉRENTS TYPES D'ÉCOUVILLON	65
4.6.2 - RENDEMENT DE RÉCUPÉRATION DES TROIS PRODUITS « WORST CASE »	66
4.6.3 - REMARQUES	67
4.7 - DES CAS DIFFICILES À TRAITER.....	67
4.7.1 - CAS DU DÉTERGENT.....	68
4.7.2 - CAS DES PRINCIPES ACTIFS.....	68

CONCLUSION.....	69
------------------------	-----------

BIBLIOGRAPHIE

GLOSSAIRE

ANNEXES

LISTES DES TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : Avantages et inconvénients des différentes méthodes de prélèvements.....	42
<u>Tableau II</u> : Caractéristiques des différentes méthodes d'analyses	49
<u>Tableau III</u> : Les principales caractéristiques des différentes méthodes des analyses microbiologiques.....	50
<u>Tableau IV</u> : Rendement de récupération du produit P 400 mg obtenu avec les deux écouvillons.....	66
<u>Tableau V</u> : Résultats des rendements de récupération obtenus pour les trois produits « worst case ».....	66

LISTES DES FIGURES



<u>Figure 1</u> : Principe du rendement de récupération.....	30
<u>Figure 2</u> : Schéma de principe de la méthode placebo.....	40
<u>Figure 3</u> : Mise en place d'actions correctives.....	53
<u>Figure 4</u> : Détermination du « worst case ».....	60
<u>Figure 5</u> : Schéma de l'écouvillon alpha.....	61
<u>Figure 6</u> : Schéma du prélèvement.....	61

ABREVIATIONS

AFNOR : Association Française de Normalisation

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CCMH : Code Communautaire des Médicaments à usage Humain

CFR : Code Federal Register

cGMPs : current Good Manufacturing Practices

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse

CQL : Laboratoire de Contrôle Qualité

CSP : Code de la santé Publique

CTD : Document Technique Commun (nouveau dossier d'AMM)

FDA : Food and Drug Administration

ICH : International Conference of Harmonization – Conférence Internationale d'Harmonisation

ISO : International Standard Organization

NDA : New Drug Application

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performance

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION



Historiquement, la validation du nettoyage est née dans le domaine de la pharmacie chimique dans un souci de sécurité, afin de diminuer les risques toxicologiques qui peuvent être provoqués par le passage d'un produit dans un autre. Par la suite, elle s'est étendue à l'ensemble de l'industrie pharmaceutique.

Les médicaments sont fabriqués dans divers lieux, avec divers moyens mais avec la même obligation de sécurité et de qualité : le médicament doit être conforme au dossier réglementaire, exempt de substance(s) étrangère(s). Le nettoyage est l'un des moyens clefs pour atteindre ce but.

En quelques années, la validation de nettoyage est ainsi devenue un sujet « dans l'air du temps », et toute l'industrie pharmaceutique soumise aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et soucieuse de s'implanter sur le marché américain (la Federation Drug Administration (FDA) est la plus exigeante en la matière) doit désormais considérer le sujet de façon sérieuse.

Le nettoyage des locaux et des équipements doit donc être impliqué dans la démarche qualité de l'entreprise au même titre que les autres phases de fabrication et, ainsi, être maîtrisé.

Pour atteindre les objectifs des BPF qui indiquent que les locaux et les équipements (chapitre 3) doivent être « propres », les industries pharmaceutiques doivent valider les procédés de nettoyage. Cette validation prouve aux autorités compétentes que l'industrie pharmaceutique est conforme aux BPF et peut ainsi continuer à exercer son activité.

Cependant, il faut souligner que la signification du terme « propre » n'informe sur aucune norme numérique. En effet, la pluralité des établissements, le nombre et le type de substance, la diversité des produits fabriqués et des procédés de fabrication rend impossible une telle décision par voie réglementaire. La fixation des normes ne peut être qu'interne à chaque entreprise.

Il faut prouver de manière documentée que le procédé de nettoyage est bien maîtrisé. C'est-à-dire que les résidus du produit après nettoyage restant éventuellement sur l'installation soient en dessous du critère d'acceptation



préalablement déterminé. Et ceci afin d'éviter la contamination du produit suivant par le produit précédant.

Pour ce faire, l'industrie pharmaceutique doit adopter une politique pour définir un planning de validation, les moyens possibles à mettre en place et les gains à obtenir. De plus, elle doit définir une stratégie de validation réfléchie et élaborée afin de minimiser les coûts, le temps, les moyens humains et matériels nécessaire et d'augmenter la fiabilité du raisonnement et donc des résultats. Enfin, elle doit élaborer une méthodologie définissant les étapes à mettre en œuvre au niveau du site pour effectuer la validation.

Avant de se lancer dans les expérimentations de terrain, l'entreprise vérifiera que tous les prérequis à la validation des procédés de nettoyage sont satisfaits. Ainsi, elle commence sa validation dans de bonnes conditions.

Ma thèse aura pour objet d'exposer une application d'une démarche de validation nettoyage d'un local et de ses équipements.

Pour bien situer mon travail, je présenterai d'abord l'industrie pharmaceutique avec ses contraintes réglementaires en décrivant les principaux référentiels utilisés dans ce secteur d'activité. Puis, après avoir abordé l'intérêt et les apports de la validation pour l'industrie pharmaceutique, j'évoquerai plus précisément la validation des procédés de nettoyage pour lutter contre les contaminations croisées.

Ensuite, je développerai une démarche générale de validation de nettoyage qui présentera une organisation stratégique pour mener à bien ce projet.

Et enfin, je terminerai par la démonstration d'une application concrète de validation de nettoyage que j'ai menée au sein d'un groupe de travail lors de mon expérience professionnelle sur l'un des sites de production de Sanofi-Synthélabo en Bourgogne.

Chapitre I

INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE



L'industrie pharmaceutique est un secteur d'activité dynamique et en plein essor. Sa particularité réside dans le fait qu'elle fabrique des médicaments qui seront administrés à l'homme à des fins thérapeutiques, mais aussi à des fins curatives ou préventives. Le médicament n'est pas un produit banal. Le consommer n'est pas un but, mais un moyen pour rétablir ou maintenir un état de santé affecté par une maladie ou par le vieillissement.

1.1 - Le médicament

Le médicament ne doit pas être considéré comme un produit mais un service tourné vers le client.

1.1.1 - Définition

La définition européenne du médicament est précisée dans la Directive 65/65/CEE du 26 janvier 1965.

En France, une transposition de ce texte en Droit National a été effectuée par l'Ordonnance du 23 septembre 1967, modifiée le 31 décembre 1971 et le 10 juillet 1975, et insérée dans l'article L.511-1 du Code de la Santé Publique (CSP) et article 1^{er} du Code Communautaire des Médicaments à usage Humain (CCMH).

Le médicament se définit par sa présentation et par sa fonction.

“ On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales (définition par présentation), ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques (définition par fonction). ”



1.1.2 - Le médicament : produit de consommation particulier

- ☞ Il a une vocation de santé publique : c'est un produit réglementé qui n'est pas soumis aux mêmes lois de l'offre et de la demande qu'un produit de consommation courante.
- ☞ Il a un mode de financement spécifique : dans le cadre de la solidarité collective, les organismes de protection sociale peuvent prendre en charge une partie ou la totalité de la dépense pharmaceutique.
- ☞ C'est un produit actif nécessaire à la santé, mais qui peut comporter des risques : c'est pourquoi la totalité du cycle (production, dispensation, récupération) du médicament est très étroitement encadrée et confiée à la responsabilité de pharmaciens.
- ☞ C'est un bien industriel : il est fabriqué par des entreprises dont la rentabilité doit assumer une recherche de haut niveau et coûteuse.

Les particularités du médicament entraînent un certain nombre de codifications :

- ☞ Le médicament, l'information qui l'accompagne, sa production, sa distribution, sa prescription, sa dispensation ainsi que son utilisation sont soumis à une réglementation rigoureuse.
- ☞ L'industrie pharmaceutique qui gère la recherche, le développement et la fabrication des médicaments est soumise à des règles de bonnes pratiques.
- ☞ La dispensation en officine fait suite soit à une prescription médicale, soit à un avis du pharmacien, soit à une demande du malade. Le médecin et/ou le pharmacien vérifient le bien-fondé de la prise du médicament et indiquent au patient les conditions de bonne utilisation et la posologie à respecter (durée du traitement, nombre et modes de prises...). Il précise, le cas échéant, les interactions pouvant se



produire avec d'autres médicaments ou substances (alcool...) et la survenue éventuelle d'effets indésirables.

☞ Une notice obligatoire (Article R.5143-4 du CSP) est incluse dans chaque boîte.

Des mentions réglementaires doivent figurer sur la notice, notamment :

- la Dénomination Commune Internationale (DCI),
- le nom du laboratoire et du fabricant,
- la composition,
- les précautions d'emploi,
- le mode d'emploi et la posologie,
- elles informent également l'utilisateur sur les règles de bon usage pour l'utilisateur.

Les médicaments sont donc soumis à des contraintes réglementaires spécifiées dans des référentiels qui assurent la mise sur le marché de ces biens de santé, afin d'assurer leur qualité, leur efficacité et leur innocuité (www.snip.fr, le 24/07/02).

1.2 - Les référentiels de l'industrie pharmaceutique

Les référentiels de l'industrie pharmaceutique regroupent un ensemble d'éléments formant un système de référence. Différents types de référentiels s'appliquent au secteur de la santé et plus particulièrement à l'industrie pharmaceutique. On distingue deux catégories de référentiels :

- ceux d'application obligatoire ; ils découlent de textes de loi (les BPF, les Pharmacopées...)
- et ceux d'application volontaire (normes ISO 9000...)

1.2.1 - Référentiels réglementaires

Ils regroupent :

☞ Le code de la santé Publique

Le CSP est composé de neuf livres :

- Livre-1 Protection générale de la santé publique



- Livre-2 Action sanitaire et médico-sociale en faveur de la famille, de l'enfance et de la jeunesse
- Livre-2bis Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales
- Livre-3 Lutte contre les fléaux sociaux
- Livre-4 Professions médicales et auxiliaires médicaux
- Livre-5 Pharmacie (Lois)
- Livre-5bis Pharmacie (décrets C.E.)
- Livre-5bis Dispositions relatives aux dispositifs médicaux (lois)
- Livre-6 Don et utilisation des éléments et produits du corps humain
- Livre-7 Etablissements de santé, thermoclimatisme, laboratoires
- Livre-8 Institutions
- Livre-9 Personnel

Les Bonnes Pratiques de Fabrication - BPF- (BO n°98/ 5 bis)

Elles sont instaurées et appliquées depuis les années 70 (la première version a été élaborée en 1978 par la Commission Nationale de la Pharmacopée).

La directive 91/3561 CEE de juin 1991 établit les principes et les lignes directrices des BPF pour les médicaments à usage humain et fait référence au guide européen ; elle est applicable depuis le 01/10/1992.

Les BPF sont destinées à servir de références lors de l'examen des demandes d'autorisation de fabrication et lors d'inspection des fabricants de médicaments. Elles précisent un ensemble de recommandations pour éviter tout oubli, toute contamination (croisée ou d'origine microbiologique).

Elles sont juridiquement opposables.

Les current Good Manufacturing Practices (1999) (cGMPs)

Aux Etats-Unis, les recommandations de la FDA sont émises par l'intermédiaire de ce document. Ses textes sont issus du Code Federal Register (CFR) et constituent le référentiel utilisé par la FDA lors de ses inspections.

Les parties 210 (« Current good manufacturing practices in manufacturing processes, packing or holding of drugs : general ») et 211 (« Current good manufacturing practices for finished pharmaceuticals ») du CFR sont applicables à l'industrie pharmaceutique. Elles constituent le minimum à satisfaire.



Les cGMPs sont des règlements qui décrivent les méthodes, les équipements, les installations et les contrôles nécessaires pour la production de produits à usage humain et vétérinaire (21 CFR 210 et 211), pour le matériel médico-chirurgical (21 CFR 820) et pour les produits alimentaires (21 CFR 100).

La commercialisation de médicaments sur les marchés américains implique la conformité aux cGMPs.

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (mars 2000) (BPL)

Les directives des BPL font partie de l'environnement des industries pharmaceutiques depuis les années 70.

Les principaux textes en vigueur sont :

- les principes de BPL spécifiés à l'annexe 2 de la décision du conseil de l'OCDE du 12 mai 1981.
- les deux directives européennes concernant les BPL (directive 87/18/CEE et 88/320/CEE).

Les BPL permettent d'assurer la qualité des études toxicologiques et cliniques destinées à être soumises aux autorités d'enregistrement (dans le cadre des études précliniques). Elles pallient les faiblesses des BPF concernant le laboratoire de contrôle.

Les thèmes abordés dans les BPL sont les suivants : locaux, matériel, méthodes d'analyse, réactifs, échantillonnage, exploitation des résultats, sous-traitance et informatique.

Les Pharmacopées

Une pharmacopée est définie comme une norme pharmaceutique destinée à assurer l'uniformité de la qualité.

Selon l'article R-5001 du CSP, une Pharmacopée est un « recueil contenant la nomenclature des drogues, des médicaments simples et composés, des articles officinaux.



Elle indique les caractères des médicaments, les moyens qui permettent de les identifier, les méthodes d'essais et d'analyses à utiliser pour assurer leur contrôle, les procédés de préparation, de stérilisation, de conservation des dits médicaments ainsi que les règles de leur conditionnement, leurs principales incompatibilités et un ensemble de données qui peuvent être utiles au pharmacien pour leur préparation et leur délivrance. »

Ils existent plusieurs Pharmacopées avec entre autre :

- La Pharmacopée Française, X^{ème} édition, peu utilisée par rapport à la Pharmacopée Européenne compte tenu des échanges au sein de la communauté européenne.
- La Pharmacopée Européenne publiée par le Service Européen de la Qualité du Médicament du Conseil de l'Europe de Strasbourg. C'est la Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition (2002) qui est actuellement applicable à l'ensemble des addendums de l'année en vigueur.
- La Pharmacopée américaine (USP) créée en 1900 et dénommée « United States Pharmacopeia Convention ». Depuis le 1^{er} janvier 2000, c'est l'USP n°24, NF 19 qui est applicable.

1.2.2 - Référentiels normatifs

Les référentiels normatifs ou normes générales sont des textes de référence issus de différents organismes officiels de normalisation à différents niveaux :

- national : Association Française de NORmalisation (AFNOR),
- plurinational : Comité Européen de Normalisation (CEN),
- mondial : International Organization of Standardization (ISO).

1.2.3 - Référentiels professionnels et autres données bibliographiques

Ce sont des textes et des recommandations professionnels, organismes techniques, ou des publications diverses comme par exemple les recommandations



de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) ou les guides de l'Association Française pour l'Assurance de la Qualité (AFAQ) et les prix Qualité.

1.2.4 - Le dossier d'AMM et le CTD

1.2.4.1 - Le dossier d'AMM

Le médicament prend naissance autour du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Le principe de l'AMM vise à garantir les malades contre l'utilisation de médicaments qui ne répondraient pas à des critères suffisants d'efficacité thérapeutique, de sécurité d'emploi et de qualité de fabrication.

Les dossiers d'AMM constituent le premier référentiel sur lequel travaille l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de la Santé (AFSSAPS).

Le dossier d'AMM français est divisé en 4 parties :

- Partie I : données administratives et résumé du dossier
- Partie II "**Qualité**" : documentation chimique, pharmaceutique et biologique
- Partie III "**Sécurité**" : essais toxicologiques et pharmacologiques
- Partie IV "**Efficacité**" : documentation clinique

La partie II du dossier d'AMM présente les méthodes de contrôle :

- la partie II C concerne l'analyse des matières premières,
- la partie II E concerne l'analyse des produits finis,
- la partie II F concerne les analyses de stabilité.

Les méthodes d'analyses décrites sont appliquées en routine par les laboratoires de contrôle.

1.2.4.2 - Le Document Technique Commun (CTD)

Une nouvelle ligne directrice approuvée par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) fixe le contenu du nouveau dossier d'enregistrement des médicaments qui est commun à l'Union Européenne, aux Etats-Unis et au Japon (annexe CPMP/ICH/2887/99).



Ce Document Technique Commun (CTD) est organisé en 5 modules :

- Module 1 : Information administrative et données sur la prescription.

Ce module est spécifique à chacune des trois régions et son contenu sera défini par chacune d'elle.

- Module 2 : résumés

Ce module comprend une introduction générale d'une page, un résumé global sur la qualité, un aperçu général de la préclinique et de la clinique ainsi que les résumés rédigés et tabulés des études précliniques et cliniques.

- Module 3 : information sur la **qualité**.
- Module 4 : rapports des études **précliniques**.
- Module 5 : rapports des essais **cliniques**.

1.3 - La qualité au sein de l'industrie pharmaceutique

La mise en œuvre d'une politique de la qualité, a pour objet de garantir dans l'intérêt de la santé publique que les médicaments délivrés, répondent aux spécifications de l'autorisation de mise sur le marché afin d'offrir et de conserver la qualité, la sécurité et l'efficacité requises pour l'usage prévu.

Pour atteindre ces objectifs, il existe une organisation clairement définie et établie qui englobe les BPF et le contrôle qualité.

1.3.1 - La Qualité et l'Assurance Qualité

1.3.1.1 - La Qualité

La qualité est " l'ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites ".

La qualité d'un médicament est définie dans le dossier d'AMM.

1.3.1.2 - L'Assurance Qualité

L'Assurance Qualité (AQ) permet une organisation efficace de la qualité depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis.



Dans les BPF (chapitre 1), l'AQ représente " l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. "

Un des outils essentiels de l'AQ est la validation. Valider, c'est construire la qualité dans le produit (Roman, 1997).

1.3.2 - Le Contrôle Qualité

Le contrôle qualité est une partie des BPF qui concerne les procédures relatives à l'échantillonnage, aux spécifications, aux analyses, à la documentation et à la mise en circulation.

Pour un bon fonctionnement du contrôle qualité des exigences de base sont requises. Des installations appropriées, du personnel compétent et des méthodes approuvées doivent être disponibles pour effectuer l'échantillonnage, l'inspection et l'analyse des matières premières, du matériel d'emballage, des produits intermédiaires, en vrac ou finis et pour contrôler au besoin, les conditions environnementales pour se conformer aux BPF.

1.3.3 - Validation de procédé et de méthodes analytiques

La validation permet de construire la qualité du produit au niveau du développement, des services techniques, de la production, autour d'un seul but : prouver que le procédé est sous contrôle. De même, les méthodes d'analyse utilisées doivent être validées (Roman, 1997).

Il est important de souligner que la validation est un exercice documenté.

1.3.3.1 - Pourquoi valider

La validation est une exigence réglementaire. Les industriels se doivent donc d'appliquer la réglementation en vigueur (dossier d'AMM, BPF...).

La validation est un concept en interaction avec toutes les actions d'amélioration de la qualité.

Elle permet l'identification des éléments critiques ayant une influence sur la qualité finale du produit.



Elle instaure la confiance en la qualité du produit en montrant qu'un procédé est sous contrôle. De plus, la maîtrise du processus est un moyen pour réagir vite aux nouvelles exigences des clients (Alexandre et coll, 2001).

Enfin, la validation est un moyen économique important (Roman, 1997). En effet, elle permet d'une part une diminution des coûts :

- au niveau de l'échantillonnage et du contrôle,
- au niveau des rejets et des retraitements,
- en évitant le maintien d'un paramètre coûteux qui n'a pas d'influence sur la qualité du produit,
- en anticipant les problèmes, on peut intervenir au plus tôt sur un processus.

D'autre part, elle permet un gain de temps :

- en améliorant le flux produit,
- en diminuant les accidents de production pour permettre une réduction des temps d'arrêt de production.

Il existe différents types de validation :

- la validation prospective qui commence dès la conception d'un projet et se termine par l'arrêt du processus de fabrication,
- la validation simultanée est une validation concomitante à la production,
- la validation rétrospective pour une unité de production existante et étant en service depuis des années,
- et la revalidation.

1.3.3.2 - Déroulement de la validation des procédés

La validation des procédés de fabrication est une analyse méthodique et approfondie des procédés qui permet :

- de maîtriser des technologies de plus en plus complexes,
- de maîtriser des équipements de plus en plus sophistiqués,
- de maîtriser l'environnement de production (climatisation, fluides...),



- de maîtriser le nettoyage et les risques de contamination croisée (les nouvelles molécules peu solubles dans l'eau sont difficiles à nettoyer et les équipements sont rarement dédiés à une seule molécule),
- d'identifier très vite où sont les risques produits et les éliminer avant la mise sur le marché des médicaments.

La validation des procédés nécessite des prérequis qui sont :

- une qualification des équipements et des systèmes spécifiques,
- une validation des systèmes informatiques,
- une validation des méthodes d'analyses,
- une validation des systèmes de nettoyage.

1.3.3.2.1 - Qualification des équipements

La qualification des équipements se décompose en quatre étapes qui sont :

☞ La Qualification de Conception (ou design qualification) : il s'agit de vérifier que le système en cours de préparation chez le fournisseur correspond aux exigences préalablement définies dans le cahier des charges et que les éléments critiques sont bien maîtrisés. Il convient également de s'assurer que les éléments critiques sont bien spécifiés et intégrés dans le cahier des charges.

☞ La Qualification d'Installation (QI) : il s'agit de vérifier avant, pendant et après l'installation que celle-ci correspond aux exigences du cahier des charges. On vérifie également que toute la documentation nécessaire est présente et qu'elle est en adéquation avec l'installation. Tout ceci correspond à une vérification statistique hors fonctionnement.

☞ La Qualification Opérationnelle (QO) : il s'agit d'une vérification dynamique hors production. On s'assure par le test des fonctions déterminées comme critiques, que l'installation est capable de réaliser ce pour quoi elle a été conçue. On vérifie que chaque fonction s'accomplit normalement de façon répétée.



☞ La Qualification de Performance (QP) : elle permet de vérifier dans les conditions de production que le système est capable de fonctionner en garantissant la qualité du produit et ceci de façon reproductible.

La qualification est donc une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus, qui implique :

- la maîtrise du fonctionnement de l'équipement,
- l'identification de points critiques pouvant avoir une incidence sur le produit,
- la mise en place d'une maintenance préventive ciblée et efficace.

1.3.3.2.2 - Validation des méthodes d'analyses

Dans le cadre du dossier d'AMM, il est nécessaire d'effectuer un certain nombre de contrôle sur la forme pharmaceutique qui va être libérée afin de s'assurer de sa conformité aux exigences définies. Par conséquent, toutes les méthodes d'analyses doivent être validées afin d'éviter la mise sur le marché de produits défectueux.

On valide une procédure analytique par l'intermédiaire de critères de validation. Selon l'analyse considérée (identification, essai, dosage), ces critères sont différents.

Je m'intéresserai uniquement à la validation des méthodes de dosages qui s'avère nécessaire pour mettre en place une méthode d'analyse pour les validations de nettoyage.

Dans ce cas, les critères étudiés, repris dans un document collectif, sont (Caporal et Chapuzet, 1997) :

- la linéarité,
- l'exactitude,
- la fidélité,
- la spécificité,
- la limite de détection,
- et la limite de quantification.

La définition et la terminologie de ces termes sont décrits dans la directive EMEA-CPMP/ICH/381/95 (annexe 1).



La validation analytique commence par un protocole et se termine par un rapport qui inclura les résultats expérimentaux, l'exploitation statistique, les interprétations, les commentaires et les conclusions. La méthodologie est présentée dans la directive EMEA-CPMP/ICH/281/95 (annexe 2).

Nous avons vu dans le paragraphe 1.3.3.2 que la maîtrise du nettoyage est incluse à part entière dans la démarche de validation des procédés.

Dans le chapitre qui suit, j'aborderai en détail les procédés de validation de nettoyage avec leurs objectifs, leur contexte réglementaire, leurs principes et les conditions prérequis à leur mise en place.

Chapitre II

LA VALIDATION DES PROCEDES DE NETTOYAGE



Comme nous l'avons vu précédemment, le nettoyage des équipements et des locaux fait partie intégrante des opérations déterminantes dans le processus de production d'un produit pharmaceutique. Ces opérations de nettoyage contribuent à minimiser le risque de contamination en cours de fabrication entre lots d'un même produit ou entre lots de produits différents.

La validation du nettoyage :

- garantit que les procédés de fabrication sont mis en œuvre dans des locaux et du matériel propre,
- et permet d'apporter la preuve de la maîtrise de la propreté des équipements de fabrication du médicament.

La validation des procédés de nettoyage consiste à démontrer de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans les conditions préétablies, une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée et ceci de manière reproductible.

Ce moyen de lutte contre les risques de contamination en général et de contamination croisée en particulier, fait partie des actions d'assurance qualité communément mises en œuvre.

2.1 - Principes généraux

2.1.1 - Définition

Le nettoyage peut se définir comme l'action de séparer et d'éliminer des éléments de souillures généralement visibles sur une surface. L'objectif à atteindre est du domaine de la propreté.

Le concept de validation de nettoyage élargit généralement cette notion à celle de la décontamination que l'on définit comme l'action de séparer et d'éliminer des souillures généralement invisibles sur une surface, souillures pouvant être



d'origine chimique, microbiologique ou encore particulière. Dans ce cas, l'objectif à atteindre est du domaine de l'ultrapropreté.

On complète parfois ces définitions en y intégrant le concept de risque : le nettoyage, comme la décontamination, consistent alors en une série de mesures prises pour l'élimination d'un produit, dont la présence à l'état de traces dans un autre produit présente, un risque mineur dans le premier cas et majeur, voire critique dans le second.

2.1.2 - Mise en œuvre

Une méthode de nettoyage doit satisfaire à 3 exigences :

- éliminer la souillure,
- ne pas altérer la surface,
- ne pas être ni un facteur de contamination, ni un vecteur de transfert de contamination.

Le choix de la méthode idéale, adaptée à chaque cas se présente donc comme un compromis.

Les méthodes de nettoyage les plus « radicales » sont aussi les plus agressives pour les revêtements (action physico-chimique) et les plus contaminantes pour l'environnement. Il s'agit ici d'un point que l'industrie devra particulièrement prendre en considération.

L'industrie devra ainsi toujours préférer, dans la mesure de ces possibilités, les solvants aqueux aux solvants organiques, ces derniers étant néfastes tant pour les opérateurs que pour l'environnement (Mc Cormick et Cullen, 1993).

2.1.3 - Méthodes de nettoyage

On recense 3 types de méthodes de nettoyage (Brulé, 1997) :

- méthodes manuelles,
- méthodes semi-automatiques,
- méthodes automatiques.



2.1.3.1 - Nettoyage manuel

Ces méthodes de nettoyage sont par définition dépendantes de l'opérateur qui effectue manuellement l'ensemble des opérations de nettoyage. De telles méthodes accompagnées de procédures bien pensées et bien écrites, appliquées par un personnel qualifié et formé, conduisent souvent à de meilleurs résultats que ceux obtenus par l'utilisation de méthodes automatisées.

Bien qu'un inconvénient demeure, à savoir le risque de non reproductibilité, ce dernier peut être limité par une formation et un soutien documentaire adéquat.

Enfin, il est extrêmement important que chacun comprenne ce qu'il fait, et, pourquoi il le fait.

2.1.3.2 - Nettoyage semi-automatique

Ce mode de nettoyage bénéficie des avantages offerts par les gros systèmes entièrement automatisés mais nécessite une intervention plus importante des opérateurs pour fonctionner correctement.

L'automatisation permet ici d'atteindre un niveau de propreté reproductible.

Les équipements « portables » de nettoyage en place sont un exemple de système de nettoyage semi-automatique.

2.1.3.3 - Nettoyage automatique

Ces méthodes offrent l'immense avantage d'être reproductibles, cependant, le faible niveau de participation des opérateurs réduit leur capacité à inspecter les équipements aux différentes étapes de nettoyage, et donc à répéter ces étapes si cela s'avère nécessaire.

2.2 - Les objectifs

Les objectifs d'une validation nettoyage sont les suivants :

- assurer que les produits pharmaceutiques sont conformes aux exigences requises par les autorités compétentes,
- confirmer que la procédure de nettoyage est sous contrôle et qu'elle donne les résultats attendus,



- identifier et corriger certains problèmes de contamination sous-estimés ou insoupçonnés pouvant compromettre la sécurité, l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits fabriqués,
- abaisser le risque de contamination croisée afin d'éviter toute interaction entre le produit et les contaminants.

Une documentation de validation du nettoyage doit apporter l'évidence que :

- le matériel de nettoyage est adapté et le procédé de nettoyage est fiable et reproductible,
- la procédure de nettoyage est bien rédigée,
- et que le nettoyage permet d'atteindre un niveau de propreté attendu et répondant aux exigences.

2.3 - Contexte et références réglementaires

2.3.1 - Contexte européen

Une pratique commune est transcrite dans différentes recommandations officielles. Celles-ci ont été élaborées soit dans le cadre national dans le respect d'éventuels engagements internationaux, soit dans le cadre européen (Laban et coll, 1997).

2.3.1.1 - Elaboration dans le cadre national d'après les accords européens

☞ BPF, 1998, Bulletin officiel n°98/5 bis, ministère des affaires sociales, de la santé et de la ville et Agence du médicament.

- au niveau du chapitre 3 : “ Locaux et Equipement ”
(3-34, 3-35, 3-36, 3-37, 3-38 et 3-39)
- au niveau du chapitre 5 : “ Production ”
(5-19 et 5-20)
- annexe 15 des bonnes pratiques de fabrication européenne



☞ BPL, instruction du 31 mai 1983 relative aux bonnes pratiques de laboratoire dans le domaine de la toxicologie expérimentale et instruction du 3 septembre 1984 relative à la conduite d'une inspection ; Bulletin officiel n°84/17 bis, ministère des affaires sociales et de la solidarité nationale.

Le guide BPF français publié en 1978 sous forme d'annexe à la Pharmacopée est un document succinct qui ne rentre pas dans les détails. Si le guide BPF français de 1985 traite du nettoyage, aucune allusion à la validation de ces opérations n'est faite, à part dans la partie traitant des médicaments stériles (Vanhooydonck, 2000). Cependant il souligne que le nettoyage doit être impliqué dans la démarche qualité de l'entreprise au même titre que les autres phases de fabrication.

Les principes du chapitre 3 " locaux et équipement " des BPF, demandent que les locaux et le matériel soient conçus de façon à permettre un nettoyage efficace, et le point 3.37 indique que le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination. Le point 4.1 cite, dans les généralités concernant les documents, les procédures de nettoyage. Le point 5.19 e) présente la nécessité de mettre en œuvre des procédures de nettoyage et de désinfection d'efficacité connue, et le point 5.20 impose de contrôler périodiquement leur efficacité.

Valider le procédé de nettoyage, c'est donc garantir que les procédés de fabrication sont mis en œuvre dans des locaux propres avec du matériel propre.

2.3.1.2 - Textes européens applicables en France

☞ Principes et lignes directives de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain, directive 91/356/CEE du 13 juin 1991.

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



2.3.2 - Historique et contexte américain (guide FDA, 1993)

Pour la FDA, l'intérêt porté aux problèmes du nettoyage n'est pas récent. Ce n'est qu'à la lumière d'incidents, voire d'accidents, sur certaines productions que les exigences sont allées croissantes.

Le guide des GMP de 1968 indiquait simplement qu' « *on doit maintenir les équipements propres et rangés* ». Le guide des GMP de 1978 ajoute à cela la notion de prévention : « *le moyen le plus rationnel de maintenir un équipement propre est de prévenir des risques de contamination et d'altération des produits* ». Par la suite, le FDA s'est intéressée aux problèmes de contamination dus à des nettoyages insuffisants ou à une maintenance défailante des équipements ou des installations.

La validation du nettoyage a également pris une place croissante avec la volonté de maîtriser les risques de contamination croisée lors de la manipulation de produits très actifs tels que les antibiotiques et les hormones. Dans les années 1970, un certain nombre de rappel de lots de produits potentiellement ou réellement contaminés a incité la FDA à approfondir le sujet. En 1988, un événement a fait prendre conscience à la FDA du risque très important d'accidents dus à des contaminations croisées. Un lot de cholestyramine a dû être rappelé. Il était contaminé par les produits de dégradation d'un pesticide alors que le site de fabrication ne fabriquait aucun pesticide. En 1991, des faits similaires liés à un manque de validation de nettoyage ont opposé la FDA à des laboratoires pharmaceutiques.

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

En 1993, la FDA a rédigé un guide à l'usage de ses inspecteurs spécifiquement axé sur la validation du nettoyage et décrivant les grandes lignes d'une démarche de validation.



Ce guide a pour but :

- d'aider les industries pharmaceutiques dans leur démarche de validation du nettoyage en prodiguant des conseils pratiques,
- de conduire à une harmonisation entre industries en comblant les disparités,
- d'atteindre les taux de contaminants acceptables.

Les référentiels américains concernant les validations du nettoyage existants à ce jour sont les suivants :

- " FDA guide to inspection of validation of cleaning processes " juillet 1993,
- " PIC recommandations on validation " janvier 1996,
- " Current Good manufacturing practice for the Manufacture, Processing, Packing or Holding of drugs " 21 CFR parts 210 and 211 révision de février 1995.

2.4 - Principes (annexe 3)

☞ La validation des procédés de nettoyage a pour objectif de vérifier si ces procédés permettent d'éliminer efficacement les résidus de produits, les produits de dégradation, les excipients et/ou les agents de nettoyage, de manière à ce que la surveillance par analyses en laboratoire puisse être réduite au minimum au cours de la phase de routine. En outre, on doit s'assurer qu'il n'y a aucun risque de contamination croisée entre les ingrédients actifs.

☞ Les procédés de nettoyage doivent respecter rigoureusement les méthodes établies et validées.

☞ Il faut établir des procédés de nettoyage adéquats pour tout l'équipement venant en contact direct avec le produit et utilisé lors de la fabrication. Il faut également accorder une attention aux parties de l'équipement qui ne sont pas en contact direct avec le produit mais dans lesquelles les produits peuvent se loger, par exemple les joints, les rebords, les arbres rotatifs, les ventilateurs de fours, les éléments de chauffage, etc.



☞ Il faut disposer de méthodes de validation pertinentes pour les procédés de nettoyage de l'équipement destiné à la fabrication de médicaments biologiques à cause de leurs caractéristiques propres (les protéines sont collantes de par leur nature), des exigences de pureté des produits pour administration parentérale, de la complexité de l'équipement et de la vaste gamme de matériaux qui doivent être nettoyés.

☞ Il n'est pas nécessaire de valider chaque procédé de nettoyage s'appliquant à des produits et à des procédés très semblables. À ce sujet, il faut déterminer l'équipement et les surfaces qui sont communs, une matrice englobant tout l'équipement venant en contact direct avec les produits.

Une démarche considérée comme acceptable consiste à choisir une gamme représentative de produits et de procédés semblables, en tenant compte des similitudes au niveau des caractéristiques physiques du produit primaire, de la formulation, du mode d'utilisation par le consommateur et des quantités consommées, de la nature du produit fabriqué précédemment, de l'importance du lot comparativement au produit fabriqué précédemment, de façon à justifier le recours à un programme de validation qui aborde les questions critiques touchant les produits et les procédés choisis. On peut alors effectuer une seule étude de validation fondée sur la pire éventualité, qui tient compte des critères pertinents.

2.5 - Conditions prérequis à la validation

La validation est un des principaux outils de l'assurance qualité. La validation permet d'avoir confiance dans la qualité des produits fabriqués, car elle implique un procédé bien connu et sous contrôle (Laban et coll, 1997).

Avant de réaliser une validation de procédé de nettoyage, certaines étapes préalables doivent être réalisées, on parle de prérequis.



2.5.1 - Niveau de propreté à atteindre

Avant d'envisager toute validation, il faut définir les niveaux de propreté à atteindre en fonction du niveau de risque pour le produit, les opérateurs et l'environnement ; ainsi que les moyens les mieux adaptés à la mise en œuvre de la validation.

2.5.2 - Qualification des locaux et des équipements

Avant la validation, il faut s'assurer que les fonctionnalités des équipements intervenant lors du nettoyage sont qualifiées et que les caractéristiques environnementales des locaux sont spécifiées et maîtrisées : température, pression, hygrométrie... (PIC, 1996 ; Derrien et Deutsch, 1997).

2.5.3 - Qualification du personnel chargé du nettoyage

2.5.3.1 - Responsabilité

Toute opération de nettoyage doit être sous la responsabilité d'une personne désignée. Celle-ci doit appliquer les instructions de nettoyage rédigées par les responsables d'atelier qui en surveillent leur application.

Les responsables qualité et d'atelier sont conjointement responsables du choix des produits de nettoyage et de désinfection et de l'obtention des données techniques et de sécurité de l'ensemble de ces produits utilisés (annexe 3).

2.5.3.2 - Formation

Comme je l'ai cité au paragraphe 2.1.3.1, il est difficile de valider une méthode de nettoyage manuel, c'est-à-dire une méthode qui par définition est variable. Les opérateurs qui effectuent un nettoyage manuel devront donc avoir le niveau de formation théorique et pratique adéquat. Il appartient au service de production de les former au nettoyage une fois la procédure approuvée. Leurs compétences seront évaluées et une habilitation délivrée et enregistrée. Ils pourront faire l'objet d'une supervision périodique (annexe 3).



2.5.4 - Qualification du matériel et des agents de nettoyage

Le matériel et les agents de nettoyage doivent être adaptés au mode de nettoyage et ne doivent ni altérer la surface ni générer de contaminant (Laban et coll, 1997).

2.5.4.1 - Qualification du matériel de nettoyage

Le matériel de nettoyage est sélectionné en fonction du niveau de risque pour le produit et l'environnement. En effet, les outils de nettoyage peuvent facilement devenir des vecteurs de contamination particulière, microbienne ou chimique.

Le matériel de nettoyage doit être décrit en précisant les références (par exemples machines à laver, balais...). Pour les consommables, le fournisseur doit transmettre leur nature et la nature physicochimique des impuretés relarguées dans les conditions définies : il doit également garantir la constance de leur qualité.

Dans le cas de Nettoyage En Place (NEP), il est important de vérifier le bon fonctionnement du système, notamment en ce qui concerne l'interface utilisateur, le bon déroulement de la séquence des opérations, les alarmes, le monitoring et l'enregistrement des paramètres caractéristiques du cycle (Vanhooeydonck, 2000). Avant de valider le nettoyage, les qualifications d'installation et opérationnelle devront être réalisées (PIC, 1996 ; Derrien et Deutsch, 1997).

2.5.4.2 - Qualification des agents de nettoyage

Les propriétés des détergents (pouvoir tensio-actif, solubilisant, émulsifiant, dispersant, séquestrant ...) permettent d'améliorer l'efficacité du nettoyage, en favorisant l'élimination des « souillures » adhérentes au support (Walker, 1995).

Les agents de nettoyage doivent être achetés auprès de fournisseurs sélectionnés ou agréés par l'entreprise. Ceux-ci doivent transmettre pour les agents de nettoyage une documentation comprenant :

- la composition du produit (au minimum qualitative),
- les données de sécurité,
- le mode d'emploi,
- des méthodes de dosage et de recherche de traces utilisées pour rechercher d'éventuels résidus de détergent après nettoyage.



Comme pour le matériel, le fournisseur doit garantir la constance de la qualité de agents de nettoyage.

Si l'eau est utilisée comme agent de nettoyage ou de dilution, sa qualité doit être spécifiée. La station d'eau doit être qualifiée et validée (Destin, 1993).

2.5.5 - Procédures de nettoyage

La procédure de nettoyage est la première étape documentaire de la mise sous assurance qualité du procédé de nettoyage.

Elle donne les informations détaillées et séquentielles du procédé de nettoyage. Elle doit être claire et précise afin de garantir la reproductibilité du nettoyage effectué par différents opérateurs.

Sur cette procédure, les points clés suivants doivent apparaître (Laban et coll, 1997) :

- l'objet : nettoyage des locaux et / ou des équipements,
- le niveau de propreté à atteindre : propreté visuelle, chimique, microbiologique,
- décrire les équipements ou les surfaces générales à nettoyer,
- citer le matériel et les agents de nettoyage,
- citer le personnel, sa qualification et les responsabilités de chacun,
- citer les précautions particulières (sécurité),
- décrire le mode opératoire proprement dit, préciser le type de nettoyage : manuel, semi-automatique ou automatique (NEP),
- la fréquence du nettoyage :
 - cas du nettoyage entre 2 lots d'un même produit
 - cas du nettoyage entre 2 lots de produits différents
 - cas du nettoyage après entretien ou réparation
 - cas du nettoyage après contamination accidentelle

Entre deux lots d'un même produit, le nettoyage peut être allégé avec propreté visuelle comme critère (CEFIRA, 2001).

Entre deux lots de produits différents, le nettoyage doit être rigoureux avec une procédure à l'appui (CEFIRA, 2001).



- la durée de validité du nettoyage : les conditions dans lesquelles sont maintenus les locaux, le matériel et les équipements après nettoyage doivent être précisées,
- préciser les contrôles, les vérifications à effectuer entre le nettoyage et le séchage et les enregistrements (étiquetage).

Sur chaque matériel nettoyé doit figurer une étiquette de nettoyage qui doit être collée dans le dossier lors de l'utilisation. Le nom de la personne qui a effectué le nettoyage doit apparaître.

- les anomalies et les actions correctives.

L'objectif est d'obtenir un nombre réduit de procédures, le plus cohérent possible, le plus similaire possible avec un minimum de détergents utilisés, ne variant pas d'un produit à l'autre pour le même équipement.

2.6 - Les éléments à clarifier et à obtenir avant la validation

- ☞ Déterminer la procédure applicable pour le nettoyage de chaque équipement.
- ☞ Déterminer les cas où le nettoyage peut être simplifié.
- ☞ Lister le matériel dédié (simplification de la méthode de validation).
- ☞ Connaître les points critiques :
 - les zones à forte concentration de contaminants (fonds de cuve, carters de machine),
 - les zones difficiles à nettoyer (grilles, cannes de barbotage),
 - les zones, qui si elles sont contaminées, peuvent entraîner une contamination inacceptable d'une unité de prise ou d'une partie d'un lot (poinçons, aiguilles de remplissage),
 - Les zones de l'environnement dont la contamination présente un risque pour le produit (grilles de reprise d'air, trappes de vidange).
- ☞ Connaître les informations techniques sur les détergents utilisés.
- ☞ Connaître les équipements à nettoyer : savoir ce qui doit être démonté pour le nettoyage.



- ☞ Connaître la fréquence de nettoyage.
- ☞ Connaître la surface des équipements pour le calcul de limites d'acceptations.
- ☞ Connaître de la taille du plus petit lot fabriqué par équipement, de la plus grande dose thérapeutique de n'importe quel produit fabriqué par équipement, de la dose de principe actif du produit fabriqué par unité de prise pour le calcul de limites d'acceptation pour les détergents et les principes actifs.

Chapitre III

DEMARCHE POUR LA VALIDATION DE NETTOYAGE



Avant d'envisager la validation de son ou ses procédés de nettoyage, l'industrie doit se poser une question essentielle : « Quel niveau de propreté désire-t-elle atteindre ? »

Ce n'est qu'après s'être interrogé sur les enjeux (qualité du produit fini, conformité aux BPF, agrément FDA...) et avoir déterminé les moyens techniques et humains qu'il désirait mettre à la disposition du projet que l'industriel pourra déterminer la façon dont il doit procéder et les limites qu'il doit se fixer pour objectif.

Cette partie développe la méthodologie de la validation nettoyage en identifiant les différentes étapes clefs où l'industriel devra effectuer ses choix : sélection du ou des contaminant(s) à rechercher, sélection des surfaces générales et des équipements, sélection des critères d'acceptation, sélection des méthodes de prélèvement et sélection des méthodes analytiques.

3.1 - Principe

On recherche une fraction représentative de la contamination résiduelle par prélèvement. Après traitement du prélèvement, l'échantillon est dosé. La contamination résiduelle totale est calculée et comparée au critère d'acceptation. Le rendement de prélèvement et le rendement de traitement doivent être préalablement déterminés. Ils constituent le rendement de récupération (figure 1) nécessaire pour le calcul du résidu total (PIC, 1996 ; Derrien et Deutsch, 1997).

Ce rendement doit être de 80-90% pour répondre aux objectifs de la FDA depuis décembre 1995. Un rendement de récupération de 60-70% est acceptable. Mais un rendement de 50% ou moins est inacceptable, il faut alors modifier la méthode de prélèvement ou la méthode d'extraction (Lee, 2000).

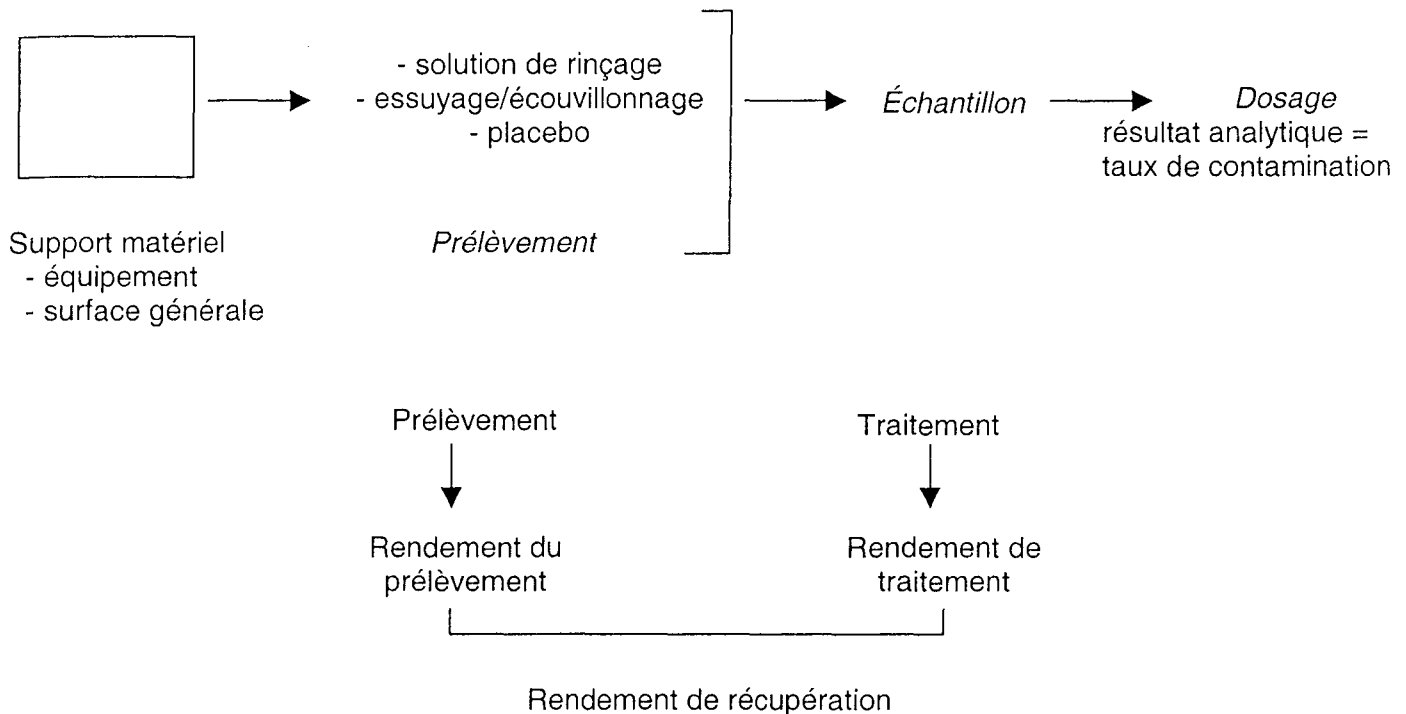


Figure 1 : Principe du rendement de récupération (Laban et coll, 1997)

3.2 - Organisation stratégique

Pour mettre en place un programme de validation du nettoyage, il est nécessaire :

- de mettre en place des moyens adaptés (matériels, opérateurs, encadrement...)
- de définir les tâches de chaque participant
- de nommer un responsable de projet pour la mise en place et le suivi.

La validation d'une procédure de nettoyage ne pourra se faire qu'une fois que :

- une procédure précise soit écrite,
- le matériel ait été nettoyé et séché,
- la procédure de nettoyage ait été suivie scrupuleusement,
- les étapes de nettoyage aient été réalisées par du personnel qualifié,
- le matériel soit exempt de résidus visibles à l'œil nu.



3.2.1 - Choix des contaminants

On distingue habituellement 3 types de contaminants susceptibles d'altérer la qualité d'un produit pharmaceutique (CEFIRA, 2001 ; Laban et coll, 1997) :

- contaminants chimiques : les principes actifs, les excipients, les agents de nettoyage, leurs produits de neutralisation ou leurs produits de dégradation.
- contaminants biologiques : bactéries, micro-organismes, pouvant se développer sur le matériel. Cette contamination est appréciée selon les cas par le dénombrement des germes totaux et/ou des germes spécifiés.
- Contaminants particuliers : filaments provenant des tissus d'essuyage, des poils de brosse...

Le choix du ou des contaminant(s) à rechercher dépend de la nature, du niveau de risque des produits fabriqués et de leur environnement.

Il est possible de regrouper les contaminants d'un équipement selon des critères :

- toxicologiques ou pharmacologiques,
- de solubilité,
- de facilité de nettoyage,
- de facilité de dosage.

On réalise une approche matricielle basée sur des données scientifiques. Un produit « worst cas » (pire cas), réunissant les conditions les plus mauvaises, est déterminé à l'aide de cette matrice (Valmiki et coll, 2001). La validation du nettoyage de ce produit « worst cas » entraîne celle de l'ensemble des éléments du groupe.

Les conditions les plus mauvaises pour les principes actifs et les excipients regroupent les paramètres suivants :

- la plus haute toxicité,
- la plus forte difficulté à être nettoyé,
- la plus faible solubilité,

En général, pour les validations de nettoyage on se limite à la recherche du principe actif et du ou des produit(s) de nettoyage.



Si le principe actif est trop difficile à rechercher en raison d'une méthode analytique difficile à mettre en œuvre ou d'une limite de détection trop haute, un autre produit sera sélectionné. Ce produit devra présenter les mêmes propriétés que le principe actif. Il faut garder les traces et les explications de cette substitution dans le rapport de validation (Laban et coll, 1997).

3.2.2 - Choix des équipements et des surfaces

Le choix des équipements et des surfaces prend en compte :

- l'accessibilité,
- la conception,
- la fonction,
- le mode de fonctionnement et les points critiques,
- la forme,
- et les matériaux utilisés.

En toute rigueur, l'ensemble des surfaces liées à la totalité du procédé de fabrication doit être pris en compte. Néanmoins, tout comme dans la sélection des contaminants, il est possible de regrouper les équipements par famille selon les critères cités précédemment. La validation du nettoyage pour l'élément d'un groupe entraîne celle de l'ensemble des éléments de ce groupe (CEFIRA, 2001).

Il faut lister tous les éléments à rassembler avant d'entamer une méthodologie de groupage.

Les éléments à rassembler sont les suivants :

- la liste des produits fabriqués sur un même équipement en spécifiant les formes galéniques, les compositions et les tailles de lot,
- la concentration des principes actifs (ou composants majoritaires),
- les solubilités des principes actifs (ou composants majoritaires),
- la toxicité des principes actifs : doses thérapeutiques minimales et maximales,
- la nettoyabilité des produits (en fonction de l'historique),



- la liste des équipements utilisés lors des procédés de fabrication en précisant leurs surfaces et les matériaux,
- la liste des procédures de nettoyage existantes,
- la liste des agents de nettoyage.

Certains produits sont connus pour être difficile à enlever, comme par exemple les résidus gommeux. Ces produits devront alors être fabriqués sur un équipement dédié afin d'éviter tout risque de contamination croisée. Il en est de même pour les équipements difficiles à nettoyer (pour exemple les manchons pour les lits d'air fluidisé) ou pour les produits dangereux (annexe 3).

3.2.3 - Choix des critères d'acceptation

Le critère d'acceptation est défini comme étant la concentration du produit A se trouvant éventuellement dans la masse opératoire du produit B fabriqué à la suite du produit A dans le même équipement après nettoyage (Jemmaoui-Cherkaoui et coll, 2002 ; Thomas et Tendero, 2000).

Pour définir un critère d'acceptation, il convient de déterminer le type de la contamination : homogène ou hétérogène.

Une contamination est dite homogène lorsque l'éventuel résidu du produit venant d'être fabriqué se mélange à l'ensemble du lot du produit suivant.

Une contamination est dite hétérogène dans le cas de procédé dit " continu " (presse à comprimer, remplisseuse) où les résidus du produit venant d'être fabriqué se retrouvent dans les premiers comprimés ou les premiers flacons du lot suivant. Une démarche différente sera alors mise en place ; un calcul pourra déterminer le nombre maximal de comprimés ou de flacons théoriquement contaminés (Leblanc, 1998).

Les résultats de nettoyage obtenus sont comparés aux critères d'acceptation fixés.



3.2.3.1 - Exigences réglementaires

Il n'existe pas d'exigences réglementaires à ce sujet en raison du grand nombre de médicaments fabriqués sur une grande diversité d'équipement. Il appartient à chaque entreprise de fixer les critères d'acceptation appropriés à son activité, en prenant soin d'intégrer les conditions les plus défavorables et en justifiant ces choix.

Aucune contamination croisée par les résidus des différents produits fabriqués ne doit atteindre ces critères (Laban et coll, 1997).

3.2.3.2 - Paramètres de détermination

Les critères d'acceptation doivent être déterminés de façon scientifique et doivent être vérifiables (Laban et coll, 1997).

Les différents paramètres à prendre en compte sont les suivants :

- paramètres liés au contaminant : nature, toxicité, dose thérapeutique, limites de détection et de quantification de la méthode analytique.
- paramètres liés à l'équipement : surfaces en contact avec le produit, points critiques.
- paramètres liés au lot suivant : taille de lot, unité de prise.
- autres paramètres : facteur de sécurité, conditions les plus défavorables.

Ils doivent en outre être compatibles avec la sensibilité des méthodes analytiques.

3.2.3.3 - Critère de dose exprimé en mg/cm^2

Il s'agit de déterminer par le calcul la plus petite quantité de résidu acceptable dans le produit « suivant » avec un facteur de sécurité de 1000 (Jemmaoui-Cherkaoui et coll, 2002 ; Laban et coll, 1997 ; Guide FDA, 1993 ; annexe 3).



$$\frac{0,001 \times dA \times U_B}{D_B \times S}$$

Avec :

dA (en mg) = quantité de principe actif dans la dose thérapeutique minimale journalière de A.

D_B = nombre maximal d'unités de prise de B par jour de traitement

U_B = nombre d'unités de prise dans le lot du produit B

S (en cm²) = somme des surfaces de l'équipement ou des équipements communs à l'ensemble {produits-équipements} considérés.

3.2.3.4 - Critère de 10 ppm (plus petite partie par million) exprimé en mg/cm²

Pas plus de 10 ppm de produit A ne doit apparaître dans le produit B (Guide FDA, 1993 ; annexe 3).

$$\frac{10 \times T}{S}$$

10 = 10 mg de principe actif de A par kg de B

T = taille du lot B en kg (le plus petit lot fabriqué sur le matériel)

S (en cm²) = somme des surfaces de l'équipement ou des équipements communs à l'ensemble {produits - équipements} considérés.



3.2.3.5 - Critère visuel

Aucune trace de produit A ne doit être visible après nettoyage. Ce critère ne tient pas compte de la haute activité de certaines substances pharmaceutiques.

Pour une surface générale ou un équipement affecté à un seul produit, ce contrôle peut constituer à lui seul un critère d'acceptation. Pour un équipement affecté à plusieurs produits, ce critère visuel est le premier à considérer pour les vérifications de nettoyage mais une autre méthode d'évaluation quantitative est mise en place.

Leblanc a exploré la possibilité d'avoir un examen visuel comme unique critère d'acceptation lors des validations de nettoyage. Ceci implique de définir une limite visuelle propre à un résidu donné. Il faut noter que la limite visuelle est spécifique d'une surface, et de plus est définie avec certaines conditions visuelles comme la lumière, la distance et l'angle de vue. On peut utiliser une référence si la limite visuelle est inférieure à la limite de résidus acceptable calculée scientifiquement.

Bien que cette approche soit scientifiquement justifiée, elle n'est toujours pas approuvée par les autorités compétentes (Leblanc, 1998).

3.2.3.6 - Détermination finale des limites pour le produit nettoyé

On calcule les deux critères pour tous les produits fabriqués sur les mêmes équipements.

Les valeurs des différents critères : critère de dose et critère de 10 ppm sont comparés et on prend le plus petit comme critère d'acceptation.

3.2.4 - Choix des méthodes de prélèvement

Il existe trois principales méthodes de prélèvement (Agalloco et coll, 1998 ; Laban et coll, 1997 ; annexe 3) :

- écouvillonnage ou « swabbing »,
- solutions de rinçage,
- placebo.



La méthode de prélèvement est choisie en fonction du contaminant recherché, de l'équipement ou de la surface générale considérée, de sa facilité de mise en oeuvre et du rendement de récupération.

3.2.4.1 - Prélèvement de surface

Les prélèvements de surface peuvent être utilisés quel que soit le type d'équipement ou de surface générale, dans la mesure où les points de prélèvement sont accessibles.

- Méthode d'échantillonnage :

La méthode d'échantillonnage doit permettre de mettre en évidence l'homogénéité ou l'hétérogénéité de la contamination présente sur la surface totale d'un équipement ou d'un local.

Il faut déterminer plusieurs points critiques susceptibles d'être plus contaminés que d'autres sur la surface considérée. Au moins trois prélèvements sont nécessaires pour disposer :

- de données chiffrées sur l'hétérogénéité de la contamination,
- d'une base de données permettant par extrapolation d'évaluer la contamination totale de l'équipement.

- Prélèvement :

Il existe deux méthodes générales de prélèvement :

- par essuyage ou écouvillonnage d'une surface délimitée.

Ces techniques sont difficiles à standardiser, car la force de frottement n'est pas constante, le geste et la vitesse de prélèvement sont difficiles à reproduire, de plus une « redéposition » du contaminant est possible.

- par contact d'un support imbibé de solvant sur une surface définie.

Cette technique est plus facile à standardiser, car elle dépend uniquement de deux variables : le temps de contact et la force d'application.



- Support de prélèvement :

Le matériel de prélèvement doit être le plus inerte possible.

Le rendement de prélèvement sur la surface de l'équipement ainsi que le relargage éventuel de substances qui interfèrent avec le contaminant recherché doivent être préalablement déterminés.

- Solvant :

Le solvant de prélèvement est choisi selon :

- la solubilité du contaminant recherché,
- la nature de la surface à prélever (acier inoxydable, verre, plexiglas),
- le support de prélèvement utilisé (écouvillon, chiffonnette),
- la facilité et la sécurité de manipulation.

- Surface de prélèvement :

Les limites de contamination résiduelle imposent l'échantillonnage d'une surface minimale pour que la quantité de contaminant récupérée entre dans les limites de détection, voire de quantification, de la méthode analytique.

- Traitement des prélèvements :

Pour mettre en œuvre la méthode analytique, un traitement spécifique du prélèvement est souvent nécessaire : mise en solution, extraction...

- Rendement de récupération :

La détermination du rendement de récupération est obligatoire. Le résultat sera utilisé pour les calculs de la contamination résiduelle.

Cette détermination est effectuée en laboratoire en se plaçant dans les conditions les plus proches des conditions normales de prélèvement.



3.2.4.2 - Prélèvement des solutions de rinçage

Cette méthode s'applique aux grandes surfaces et à des systèmes inaccessibles ou des systèmes qui ne peuvent être démontés en routine. Il faut tenir compte du fait que le résidu ou le contaminant peut être insoluble ou dissimulé dans l'équipement (annexe 3).

- Méthode d'échantillonnage et surface de prélèvement (Laban et coll, 1997)

La totalité de la surface d'un équipement est contrôlée. La méthode et la quantité de solvant utilisés devront être connus.

- Prélèvement :

Les principales méthodes utilisées sont :

- remplissage, agitation ou circulation pendant un temps suffisant pour entraîner les contaminants, puis vidange. Les dernières eaux de rinçage sont conservées pour l'analyse.
- trempage des pièces (petit matériel) dans un volume de solvant pendant un temps donné et analyse sur le solvant.
- rinçage d'un matériel dans des conditions définies.

- Solvant :

Le choix du solvant de prélèvement est basé sur :

- la solubilité du contaminant recherché,
- la nature de la surface à prélever,
- la facilité et la sécurité de manipulation par le préleveur,
- le coût.

Le solvant utilisé ne devra présenter aucun risque pour l'utilisateur.



- Traitement des prélèvements :

L'analyse se fera :

- soit directement si l'échantillon est suffisamment concentré,
- soit après traitement de l'échantillon par concentration ou évaporation à siccité avec reprise par un solvant approprié.

3.2.4.3 - Méthode placebo

Cette méthode consiste à effectuer des prélèvements sur placebo préparé dans les mêmes conditions et les mêmes équipements, nettoyés selon la méthode à valider (figure 2).

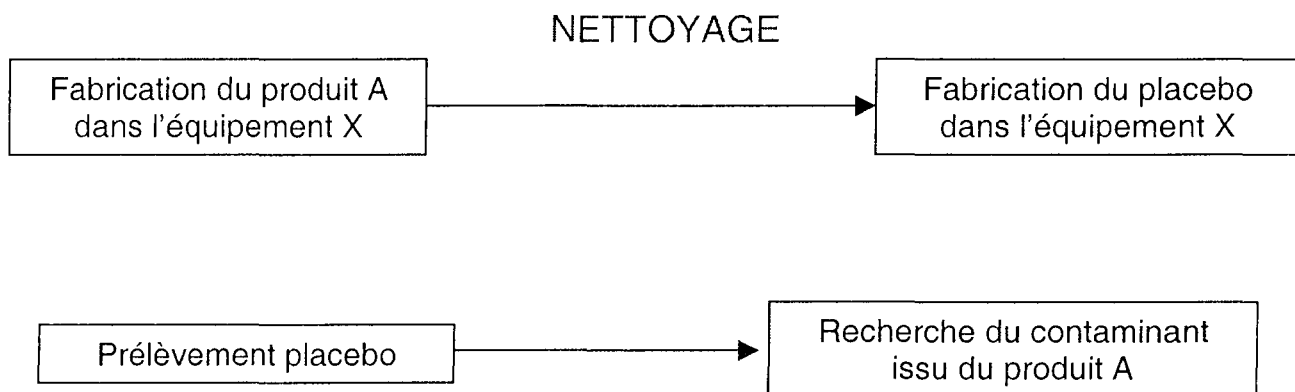


Figure 2 : Schéma de principe de la méthode placebo

Cette méthode ne s'applique qu'aux équipements. Elle ne s'appliquera que dans certains cas particuliers justifiés.



- Méthode d'échantillonnage :

Il est difficile de garantir que le contaminant sera dispersé uniformément dans tout le système ou qu'il sera éliminé de la surface de l'équipement de façon uniforme. L'échantillonnage doit donc être effectué en conséquence.

Par exemple pour une cuve de fabrication, trois prélèvements devront être réalisés en début, milieu et fin de vidange (une contamination de la vanne sera principalement récupérée dans l'échantillon début).

- Choix du placebo :

Deux possibilités existent :

- placebo réel : formule du produit sans principe actif.
- placebo spécifique : formule contenant un nombre limité d'excipients (exemple : eau distillée pour les injectables aqueux).

- Traitement des échantillons :

La préparation des échantillons sera similaire à celle des analyses de routine.

3.2.4.4 - Avantages et inconvénients des différentes méthodes

Après avoir présenté les trois méthodes de prélèvements, le tableau I met en évidence leurs avantages et leurs inconvénients en les classant par ordre de plus grande efficacité selon la FDA.



Tableau I : Avantages et inconvénients des différentes méthodes de prélèvements (Agalloco et coll, 1998 ; Laban et coll, 1997)

AVANTAGES	INCONVENIENTS
Prélèvement de surface (méthode préconisée par la FDA)	
<ul style="list-style-type: none">- adapté à des équipements variés,- l'échantillonnage des surfaces permet de constituer une cartographie chiffrée de la contamination résiduelle,- les résultats permettent de vérifier en détail et d'une façon ciblée l'efficacité du nettoyage,- économique et facilement réalisable,- peu être utilisé en microbiologie.	<p>Il faut valider :</p> <ul style="list-style-type: none">- la méthode analytique,- le rendement de prélèvement,- le rendement d'extraction de l'échantillon,- les interférences dues au support de prélèvement,- le calcul de surface.
Solution de rinçage (méthode acceptée par la FDA)	
<ul style="list-style-type: none">- mise en oeuvre facile avec un nombre minimale d'étapes à valider (méthode analytique),- possibilité d'échantillonner des surfaces inaccessibles,- calcul inutile de la surface de contact du produit avec l'équipement lorsque la surface totale a été prise en compte.	<ul style="list-style-type: none">- impossibilité d'effectuer une cartographie détaillée de la contamination résiduelle,- critère d'acceptation insuffisant à lui seul (les rinçages donnent le résultat de la contamination éliminée mais rien sur la contamination restant après prélèvement),- non utilisable pour certains équipements (machine à comprimer, séchoir à lit d'air fluidisé) où le recueil des solutions de rinçage est difficile,- pour les solutions de rinçage autres que l'eau : problèmes de sécurité et de coût.
Placebo (méthode non préconisée par la FDA)	
<ul style="list-style-type: none">- simulation des conditions réelles de fabrication,- mise en oeuvre facile avec un nombre limité d'étapes à valider.	<ul style="list-style-type: none">- utilisable seulement dans le cas où la récupération de la contamination dans le placebo s'effectue facilement et de façon homogène (ex : injectable aqueux),- les formes solides (comprimés) ne se prêtent pas à cette méthode où la contamination résiduelle risque de ne pas se répartir de façon homogène. L'échantillon prélevé peut ne pas être le reflet de la contamination,- difficulté de mise au point du placebo de certaines formes galéniques,- coût élevé dû au temps d'immobilisation des équipements,- impossibilité d'effectuer une cartographie détaillée de la contamination résiduelle,- peut poser des problèmes de seuil de détection : la méthode analytique peut être difficile à valider en raison du risque de trop grande dilution.



3.2.5 - Méthode analytique

3.2.5.1 - Critères de choix

La méthode d'analyse est choisie selon les critères suivants (Laban et coll, 1997 ; Jemmaaoui-Cherkaoui et coll, 2002) :

- sensibilité,
- spécificité,
- linéarité,
- exactitude,
- répétabilité / reproductibilité,
- seuil de détection.

Les exigences relatives à la sensibilité et au seuil de détection dépendent des critères d'acceptation fixés. Ce choix dépend également :

- de la facilité de mise en œuvre,
- du matériel disponible,
- du coût,
- de la méthode de prélèvement,
- de l'expérience acquise.

3.2.5.2 - Analyses physicochimiques

Le choix de la méthode peut se porter soit sur des méthodes spécifiques mais présentant l'inconvénient de ne rechercher que le seul principe actif, soit sur des méthodes globales rendant mieux compte de la contamination totale (Jemmaaoui-Cherkaoui et coll, 2002).

Les méthodes présentées dans ce paragraphe ne sont pas les seules à être appliquées mais elles sont les plus fréquemment rencontrées lors des validations de nettoyage.



3.2.5.2.1 - Méthodes globales

- Caractères organoleptiques :

Les avantages sont :

- une vérification très simple à faire au moment du prélèvement (utiliser éventuellement des témoins),
- la recherche d'une odeur qui est un bon test qualitatif,
- un résultat immédiat.

- Résistivité / conductivité : (AFNOR, 1997 ; Retzik, 1998)

La conductivité permet de mesurer la concentration des solutés ionisables présents dans l'échantillon. La mesure est proportionnelle à la quantité des éléments actifs électriquement, donc essentiellement des minéraux.

Les avantages de cette méthode sont :

- une application à la recherche des traces d'agents de nettoyage,
- l'analyse peut se faire sur le lieu de prélèvement ou au laboratoire,
- obtention d'un résultat immédiat.

- pH :

Les avantages sont les mêmes que pour la méthode de conductivité :

- applicable à la recherche des traces d'agents de nettoyage,
- l'analyse peut se réaliser sur le lieu de prélèvement ou au laboratoire,
- résultat immédiat.

- Carbone Organique Total (COT) ou Total Organic Carbon (TOC)

Le dosage du carbone organique total (COT) est une méthode de mesure indirecte des substances organiques présentes dans l'eau pour usage pharmaceutique. Cette méthode peut également servir à contrôler le déroulement de



diverses opérations intervenant dans la préparation des médicaments (Pharmacopée Européenne, 4^{ème} édition, chapitre 2.2.44 et AFNOR, 1997).

Origine :

Cette méthode a été développée pour le suivi de la contamination des eaux potables et de rejet. Elle est appliquée à la validation du nettoyage pour la recherche d'une contamination organique dans les échantillons aqueux. Même les produits pratiquement insolubles peuvent être pris en compte en raison de la grande dilution liée aux opérations de nettoyage et de prélèvement (Retzik, 1998).

Principe :

Tous les types d'appareils utilisés pour mesurer le COT contenu dans l'eau pour usage pharmaceutique reposent sur le même principe : oxydation complète en dioxyde de carbone des molécules organiques contenues dans l'échantillon d'eau, puis analyse quantitative du dioxyde de carbone produit et, à partir de la valeur obtenue, détermination par le calcul de la teneur en carbone de l'eau (Pharmacopée européenne, 4^{ème} édition).

L'appareil utilisé doit permettre de différencier le carbone organique du carbone inorganique, présent sous forme de carbonate. Deux approches sont possibles (Retzik, 1998) :

- soit une détermination en deux temps en mesurant le carbone total puis le carbone inorganique (carbonate et bicarbonate) : par soustraction, la valeur du carbone organique correspondant aux substances contaminantes recherchées est obtenue (Guazzaroni et coll, 1998) ;
- soit par une mesure directe dite du " carbone organique non purgeable ", qui correspond au carbone organique restant dans l'échantillon après élimination par acidification et barbotage des carbonates et des bicarbonates.

C'est une méthode (Retzik, 1998) :

- très sensible,
- utilisée pour tous les produits,
- fiable,



- rapide (entre 3 et 5 minutes par échantillon), ce qui fait son intérêt dans les validations de nettoyage par rapport à la méthode CLHP (Guazzaroni et coll, 1998) et UV (Clark, 2001),

- avec un seuil de détection $< 0,5$ ppm,

- prise d'échantillon faible,

Cependant :

- la quantification est non spécifique : elle détecte les principes actifs, les excipients et les agents de nettoyage simultanément,

- et l'appareillage est coûteux.

Les méthodes COT de l'USP sont des références pour l'eau purifiée et l'EPPI ; une simple modification de ces méthodes peut être utilisée pour les validations de nettoyage (Clark, 2001).

Cette méthode a été utilisée pour mesurer, par exemple, la présence de traces d'aspirine après nettoyage (Clark, 2001). L'équipe de Guazzaroni et coll, en utilisant cette méthode, a trouvé des rendements de récupération de 78 % avec des swabs et 93% avec des eaux de rinçage (Guazzaroni et coll, 1998).

- Dosage acide/base :

Les points forts de cette méthode sont :

- l'application à la recherche des traces d'agents de nettoyage,

- une quantification précise,

- et un seuil de détection satisfaisant.

3.2.5.2.2 - Méthodes spécifiques

- Spectrophotométrie UV-visible :

L'avantage de cette méthode est la possibilité d'effectuer une lecture directe mais la quantification est moins spécifique.

C'est une méthode qui s'effectue rapidement comparée aux méthodes CLHP et CPG. De plus, elle nécessite moins de formation.



- Chromatographie couche mince (CCM) :

Cette méthode est :

- spécifique
- mais la quantification et le seuil de détection sont insuffisants dans certains cas.

Katona et coll ont utilisé cette méthode pour détecter la présence d'hormones stéroïdiennes après nettoyage. Leur étude portait sur cinq hormones fabriquées dans le même équipement à des temps différents. Pour vérifier que la quantité résiduelle de l'hormone venant d'être produite est en dessous du seuil d'acceptation une analyse par CCM a été réalisée. La détection de la plaque à CCM se fait visuellement sous UV après coloration. Les tâches éventuellement visibles doivent être en dessous de la limite de détection (déterminée auparavant). C'est une méthode semi-quantitative de sensibilité proche de la chromatographie liquide mais environ 30 fois plus rapide ce qui fait l'intérêt de cette analyse (Katona et coll, 2000).

- Chromatographie en phase liquide (CLHP) :

Cette méthode nécessite un appareil et un personnel qualifié.

Les avantages de cette méthode sont les suivants :

- une spécificité et un seuil de détection satisfaisants,
- une quantification précise,
- et elle permet la mise en évidence de produits de dégradation.

C'est une méthode largement utilisée. Raghavan et coll ont eu recours à cette technique pour détecter des traces de cisplatine après nettoyage des équipements. Pour pouvoir être détecté, le cisplatine a été complexé avec un agent de dérivation (diéthylthiocarbamate) qui a permis d'augmenter sa sensibilité à l'UV (Raghavan et coll, 2000).



Comme autre exemple, la méthode par CLHP a été aussi utilisée pour détecter la présence de bisnafide, agent anticancéreux sur des plaques inox et des plaques de verre après nettoyage (Segretario et coll, 1998). Cette étude a montré que la méthode était linéaire et reproductible. Elle a également montré l'importance de déterminer un taux de récupération afin de valider convenablement les procédures de nettoyage. En effet, la détermination du taux de récupération a montré une plus grande affinité du bisnafide pour les plaques inox que pour les plaques de verre. Elle montre ainsi l'intérêt de développer une procédure de nettoyage spécifique à la surface de l'équipement.

Pour terminer sur cette méthode, j'ajouterai qu'il est possible d'utiliser une chromatographie ionique lorsque les produits recherchés contiennent des charges spécifiques (Weston, 1998).

- Chromatographie en phase gazeuse (CPG) :

Les caractéristiques sont comparables à celles de la CLHP, mais cette méthode est plus rarement employée.

Elle est surtout intéressante pour les composés volatils.

Mirza et coll ont utilisé cette méthode pour détecter la présence de traces d'hippurate de méthénamine après nettoyage des équipements.

La monographie relative à la forme comprimé (USP 23) présente un dosage du principe actif par titrage à l'aide d'hydroxyde de sodium 0,1 M qui est une méthode de faible sensibilité. De plus, la molécule présente un faible chromophore ce qui rend le dosage par UV également de faible sensibilité. C'est pourquoi Mirza et coll ont développé une méthode par chromatographie gazeuse à colonne capillaire qui s'est montrée sensible, spécifique, linéaire, robuste et exacte. D'après les études de stabilité de la substance sur l'équipement et sur les swabs de prélèvement, ils ont démontré que les prélèvements devaient se faire rapidement après nettoyage et que l'analyse devait se réaliser sous 24 heures (Mirza et coll, 1997).



Pour conclure, toutes ces méthodes spécifiques ont le désavantage de nécessiter une nouvelle procédure de validation de nettoyage pour chaque substance active (Clark, 2001).

3.2.5.2.3 - Bilan des caractéristiques des différentes méthodes d'analyses

Le tableau II ci-dessous reprend les caractéristiques des différentes méthodes d'analyses abordées dans le paragraphe 3.2.5.2.

Tableau II : Caractéristiques des différentes méthodes d'analyses

	Caractéristiques					
Méthode d'analyse	Sensibilité	Spécificité	Identification	Rapidité des résultats	Simplicité mise en oeuvre	Coût
Caractères organoleptiques	+	+	non	+++	+++	+
Résistivité/conductivité	++	+	non	+++	+++	++
pH	++	+	non	+++	+++	++
Dosage acide/base	++	+	non	+++	++	++
Spectrophotométrie UV	+++	++	oui	++	+++	++
CCM	++	+++	oui	++	++	++
CLHP	+++	+++	oui	++	+	+++
CPG	+++	+++	oui	++	+	+++
COT	+++	non	non	++	++	+++

+ : faible, ++ : moyen, +++ : élevé.

Quelque soit la méthode choisie, l'analyse doit être réalisée dans un intervalle de temps minimal déterminé par l'étude de la stabilité de l'échantillon.



3.2.5.3 - Les analyses microbiologiques

La propreté microbiologique après nettoyage doit être aussi évaluée lors de la validation de nettoyage. Les mêmes équipements que ceux utilisés pour la recherche des traces du produit sont concernés (Laban et coll, 1997).

Des données scientifiques et un raisonnement logique doivent être entrepris comme pour la recherche du principe actif (Leblanc, 1998).

A côté des méthodes de la Pharmacopée européenne, il existe d'autres méthodes qui permettent d'évaluer le niveau de contamination microbiologique d'une surface à partir d'un prélèvement. Le tableau III présente les principales caractéristiques des différentes méthodes d'analyse microbiologique.

Tableau III : Les principales caractéristiques des différentes méthodes des analyses microbiologiques.

	Caractéristiques									
Méthodes d'analyse	Méthode de prélèvement				Fiabilité	Identification	Rapidité des résultats	Simplicité mise en oeuvre	Automatisation	Coût
	C	E	R	MC						
Incubation d'une gélose										
- boîte contact	×				+++	oui	2-5 j	+++	non	+
- film à réhydrater	×		×		++	oui	2-5 j	++	non	+
Ensemencement direct	×	×		×	+++	oui	14 j	+++	non	+
Filtration sur membrane			×	×	+++	oui	7 j	+++	non	+
ATP-métrie		×	×	×	+	non	3-5 min	+++	non	++
Epifluorescence*		×	×	×	++	oui*	1-2 h	++	oui	+++
Test LAL*			×		+++	non	2-3 h	++	oui	++

C : contact, E : écouvillonnage, R : prélèvement stérile des solutions de rinçage, RMC : répartition de milieux de culture.

+ : faible, ++ : moyen, +++ : élevé, * : pour quelques germes.

Epifluorescence* : traités par un réactif spécifique, les micro-organismes présents dans l'échantillon sont marqués par des molécules fluorescentes. L'échantillon est ensuite examiné à l'aide d'un microscope à épifluorescence qui détecte individuellement les cellules fluorescentes et affiche le nombre précis de cellules analysées (substrat + enzyme + bactérie = fluorochrome marquant la bactérie).

Test LAL* : dosage des endotoxines à l'aide du Lysat d'Amœbocytes de Limule. Ce test remplace le test des pyrogènes (Pharmacopée Européenne, 4^{ème} édition, chapitre 2.6.14).



3.3 - Documents de validation

3.3.1 - Protocole de validation

Le protocole est rédigé selon la procédure générale de validation, il devra être approuvé préalablement à la validation. Il décrit les conditions de mise en œuvre de la validation et comprend :

- Les définitions des objectifs à atteindre.
- Les informations sur le procédé de nettoyage (référence des procédures) et son environnement (type d'équipement, nature des surfaces, type de produit à nettoyer).
- La description des tests à effectuer
 - contrôles visuels de tous les points critiques identifiés,
 - prélèvements : plan de prélèvement aussi précis que possible, condition de prélèvement (type et références des supports de prélèvement), méthode de prélèvement à détailler.
 - critères d'acceptation
 - méthode de traitement et d'analyse des échantillons.
- Les documents d'enregistrement de la validation.

3.3.2 - Rapport de validation

Ce document a pour fonction d'analyser les données brutes dans le but de prendre une décision ou de traduire une tendance.

Il est rédigé en rappelant le principe de la validation, les critères d'acceptation et en tenant compte des éventuelles déviations par rapport au protocole initial.

Les résultats doivent être présentés de façon synthétique et doivent donner lieu à une analyse. Les conclusions doivent être claires et objectives. Elles doivent conduire à des propositions et des recommandations pour améliorer, changer ou entériner les procédures de nettoyage.

Au terme de la validation, la procédure de nettoyage doit être mise à jour ou confirmée.



3.3.3 - Programme de revalidation

La validation du nettoyage est renouvelée périodiquement selon une fréquence qui tient compte des spécificités de l'activité ou ponctuellement, lors d'un changement d'équipement, de surface générale, d'agent de nettoyage ou de procédure de nettoyage.

Dès la fin de la validation les règles de gestion des modifications qui vont contraindre une nouvelle validation partielle ou totale doivent être consignées.

3.4 - Perspectives de la validation

3.4.1 - Suivi

Le suivi ne fait pas partie de la validation. Il constitue l'étape suivante permettant de surveiller que les procédés et les paramètres sont appliqués et maintenus. Le suivi de la validation peut se réaliser selon deux grands axes :

- Le contrôle des résultats

Il est effectué à intervalles de temps réguliers. Etant donné que l'efficacité du procédé a été démontré par la validation, ces contrôles de routine peuvent être simplifiés et allégés (plus rapides, moins coûteux, moins fréquents et moins nombreux).

Les résultats doivent donner lieu à un enregistrement pour permettre une analyse de tendance. Ces contrôles peuvent également mettre en évidence une dérive du procédé de nettoyage, cette éventualité devant donner lieu à la mise en application d'actions correctives.

- Le contrôle des moyens

La qualité du nettoyage repose sur une bonne application des procédés. C'est pourquoi, en plus des contrôles, le suivi doit inclure des audits de nettoyage. Ceux-ci permettent de vérifier que les moyens humains et matériels mis en oeuvre sont toujours adéquats (suivi de qualification du matériel, de formation du personnel). Il est nécessaire d'établir un calendrier précis des audits pour suivre la constance dans le temps des opérations de nettoyage.



3.4.2 - Actions correctives

Le suivi de la validation permet, dans certains cas, de mettre en évidence des non-conformités dans le procédé de nettoyage. Ces dérives doivent donner lieu à une enquête et à la mise en oeuvre d'actions correctives (figure 3).

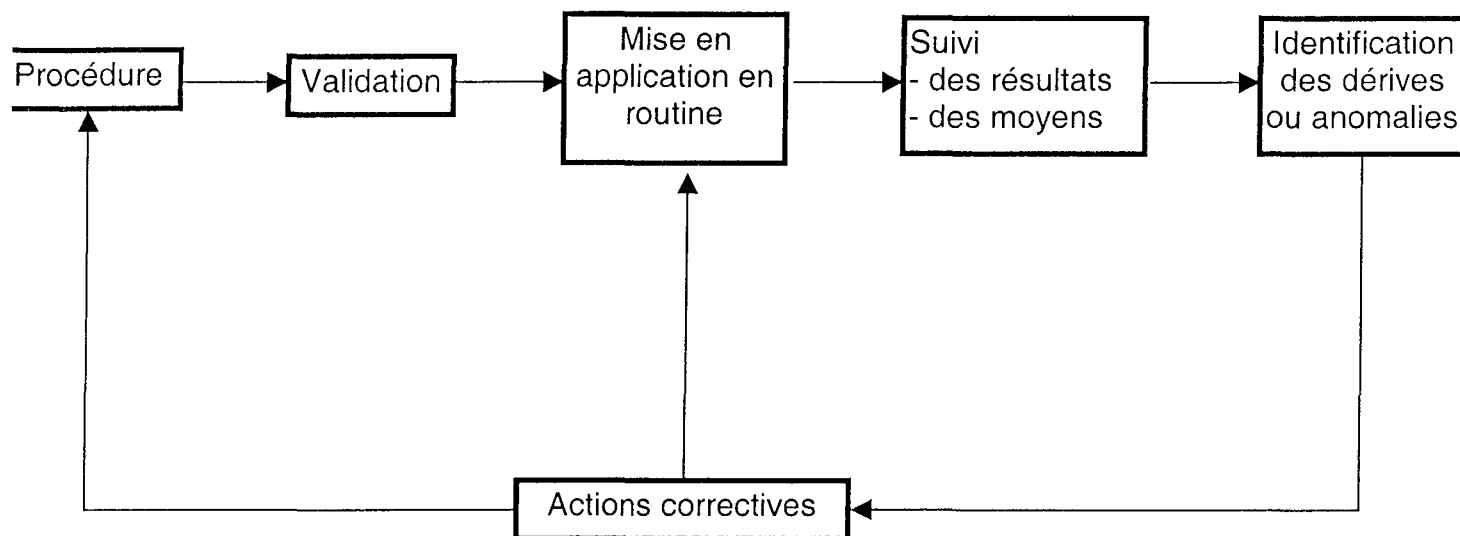


Figure 3 : Mise en place d'actions correctives.

Si les actions correctives portent sur les modalités d'application du procédé (temps de nettoyage mal appliqué, dérives dans la technique de nettoyage manuel...), celui-ci est conservé et la validation reste valable.

En revanche, si les actions correctives conduisent à modifier le procédé lui-même ou les conditions dans lesquelles la validation a été faite, elles doivent donner lieu à une nouvelle validation (changement de matériel ou d'agent de nettoyage...).

L'entreprise doit se doter des moyens de maîtrise lui permettant de s'assurer que l'action corrective est mise en oeuvre et qu'elle produit l'effet escompté.

La constatation de dérives ou anomalies peut conduire à la mise en place d'actions préventives.



3.5 - Conclusion

Cette partie a proposé des recommandations pratiques pour bâtir la méthodologie de validation. Cependant, le plan idéal n'existe pas. L'élément essentiel d'une validation d'un procédé de nettoyage réside dans une démarche logique et réaliste. Il appartient à chacun de l'élaborer en fonction de son domaine d'activité et de justifier ses choix.

A travers mon expérience professionnelle, j'illustrerai cette partie théorique dans un dernier chapitre. Je présenterai la démarche entreprise pour la validation des procédés de nettoyage du site de production de Quétigny des laboratoires Sanofi-Synthélabo.

Chapitre IV

APPLICATION A UN CAS CONCRET



Afin de vérifier que le nettoyage de ses locaux situés en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) était toujours bien maîtrisé, le site de production du groupe Sanofi - Synthélabo à Quétigny a mis en place un projet “ validation de nettoyage ”.

Les validations de nettoyage s'effectuaient jusqu'alors selon une approche produit c'est-à-dire que le procédé de nettoyage était validé pour chaque produit du site. Le nouveau projet, quant à lui, aborde le problème selon une méthodologie de groupage.

Ce projet était sous la responsabilité d'un groupe pluridisciplinaire constitué d'un responsable Assurance Qualité, d'un représentant de Production et d'un représentant du Laboratoire de Contrôle Qualité (CQL).

J'expliquerai la mise en place de la nouvelle démarche de validation de nettoyage entreprise sur deux locaux servant à la granulation du site de production de Quétigny. Je me limiterai à l'aspect chimique de la contamination, seul point étudié durant ma présence sur le site.

4.1 - Problématique

Dans un souci de délai et de coût, nous avons choisi de nous référer à une méthodologie de groupage afin de sélectionner un ou plusieurs produits fabriqués dans les locaux que je nommerai D_1 et D_2 . Les produits sélectionnés sont considérés comme les plus défavorables, c'est-à-dire les plus difficiles à nettoyer. Ces produits « worst case » serviront implicitement à valider le nettoyage de l'ensemble des produits fabriqués dans ces deux locaux.

Cette méthodologie a également été retenue en raison du nombre important de produits et de matériels utilisés qui rendait la validation produit par produit difficilement réalisable.



4.2 - Equipements - produits

Dans les locaux, on distinguera :

- les équipements en contact direct avec le produit,
- et les surfaces générales qui ne sont pas en contact direct avec le produit. Ce sont les murs, le sol et le plafond.

4.2.1 - Inventaire des équipements

Un inventaire des équipements utilisés dans les deux locaux D_1 et D_2 a permis de montrer leur équivalence (même équipement utilisé).

Les surfaces générales sont de mêmes dimensions dans les deux locaux. Même si les murs, le sol et le plafond ont une moindre influence sur la contamination chimique d'un produit par un autre que les équipements (Marzet, 1989), nous avons décidé de les traiter en même temps.

Ainsi, les validations de nettoyage pourront être simplifiées en validant les produits choisis indépendamment des locaux (équipements et surfaces générales).

4.2.2 - Choix des produits

Pour valider la méthode de nettoyage des locaux D_1 et D_2 , nous avons sélectionné trois produits jugés les plus critiques (les plus toxiques et les moins solubles dans l'eau) parmi tous les produits fabriqués dans ces deux locaux.

Pour ce faire, nous avons élaboré une matrice en nous servant de la liste de tous les produits fabriqués dans les locaux D_1 et D_2 . Chaque produit est caractérisé par des critères :

- de toxicité (dose quotidienne maximale de principe actif)
- et de solubilité dans l'eau

Le tableau " produits - équipements " prend ainsi naissance (annexe 4).

La toxicité est donnée d'après le Vidal[®] et les indications de solubilité sont exprimées selon la Pharmacopée Européenne en vigueur (annexe 5).



Les trois produits "pire cas " ou " worst case " sélectionnés serviront de référence : si on prouve que le procédé de nettoyage est suffisamment efficace pour ces produits, alors on considère qu'il l'est également pour tous les autres.

La première sélection des produits s'est faite d'après leur solubilité. Nous avons choisi les produits insolubles ou pratiquement insolubles dans l'eau. Ensuite, nous avons retenu trois produits en fonction de leur toxicité parmi cette liste réduite.

Après concertation avec le responsable Assurance Qualité, les trois produits sélectionnés sont :

- Produit F 200 mg
- Produit P 400 mg
- Produit S 20 mg

Une recherche du produit nettoyant a été effectuée en parallèle.

Pour éviter toute contamination croisée, nous avons défini les objectifs suivants :

- teneur en principe actif sur les équipements et les locaux nettoyés inférieure aux critères d'acceptation fixés dans le programme de validation,
- teneur en agent de nettoyage sur les équipements et les locaux nettoyés inférieure aux critères d'acceptation fixés dans le programme de validation.

4.2.3 - Plan de prélèvement

4.2.3.1 - Détermination des points de prélèvements

En accord avec l'Assurance Qualité, les points de prélèvement sont déterminés en intégrant les conditions les plus défavorables. Ces conditions sont définies par l'observation des différents nettoyage et en couvrant :

- des zones de forte concentration de produit : fond de cuve, hélice des mélangeurs,
- des zones difficiles à nettoyer : grilles de tamisage
- des zones de l'environnement : grille de reprise d'air.



Chaque pièce de l'équipement doit être représentée par un écouvillon (Ischii et coll, 1999).

Tous les points doivent être clairement identifiés dans le protocole de validation du nettoyage.

4.2.3.2 - Fiche de prélèvement

Cette fiche de prélèvement comprend au minimum : (annexes 6a et 6b)

- le nom de l'équipement et de la cellule associée,
- le nom et le numéro de lot du produit nettoyé,
- la taille du lot (en kg) de la fabrication suivante,
- les surfaces des équipements et des surfaces générales,
- la localisation des prélèvements et leur identification,
- la taille de la surface à prélever,
- les dates de prélèvement et d'analyse,
- le visa des opérateurs de prélèvement et d'analyse,
- les résultats.

4.3 - Critères d'acceptation

4.3.1 - Critère visuel

Aucune trace visuelle de produit nettoyé ne doit être visible après nettoyage. Si le préleveur en observe, le nettoyage sera recommencé pour effectuer les prélèvements et ce constat figurera dans le rapport final de validation.

4.3.2 - Calcul des critères de dose et de 10 ppm

Le critère de 10 ppm est déterminé par rapport à la plus petite taille de lot fabriqué sur l'équipement.



☞ pour les équipements (annexe 7)

Pour chaque produit, on détermine le critère de dose (cf. paragraphe 3.2.3.3) en prenant comme produit B le produit ayant la posologie journalière la plus forte parmi tous les produits fabriqués dans les locaux D₁ et D₂.

Pour chaque produit, on détermine le critère de 10 ppm (cf. paragraphe 3.2.3.4).

☞ pour les surfaces (annexe 7)

La validation de nettoyage sur les surfaces générales a été intégrée au programme de validation.

Le critère d'acceptation a été calculé en considérant les surfaces comme directement en contact avec le produit. De cette façon, nous étions plus restrictif que si on avait appliqué le critère d'acceptation préalablement déterminé pour les équipements.

De la même manière que pour les équipements, le critère de dose et le critère de 10 ppm ont été déterminés.

Remarque : le critère d'acceptation est exprimé en mg/ 100 cm² car la surface de prélèvement est de 100 cm² (un gabarit permet de respecter cette surface).

4.3.3 - Détermination du critère d'acceptation

Le critère d'acceptation choisi est la plus petite valeur obtenue entre le critère de dose et le critère de 10 ppm.

Dans notre étude, le critère d'acceptation retenu est celui de 10 ppm pour tous les produits, il sera de 1,2 mg/100 cm² pour les équipements et de 0,15 mg/100 cm² pour les surfaces générales (annexe 7). Les mêmes critères d'acceptation seront attribués pour l'agent de nettoyage.

Sélectionner ainsi les produits et les équipements les plus difficiles à nettoyer, ainsi que les limites d'acceptabilité les plus défavorables, permet de se placer dans les situations les plus critiques (figure 4).

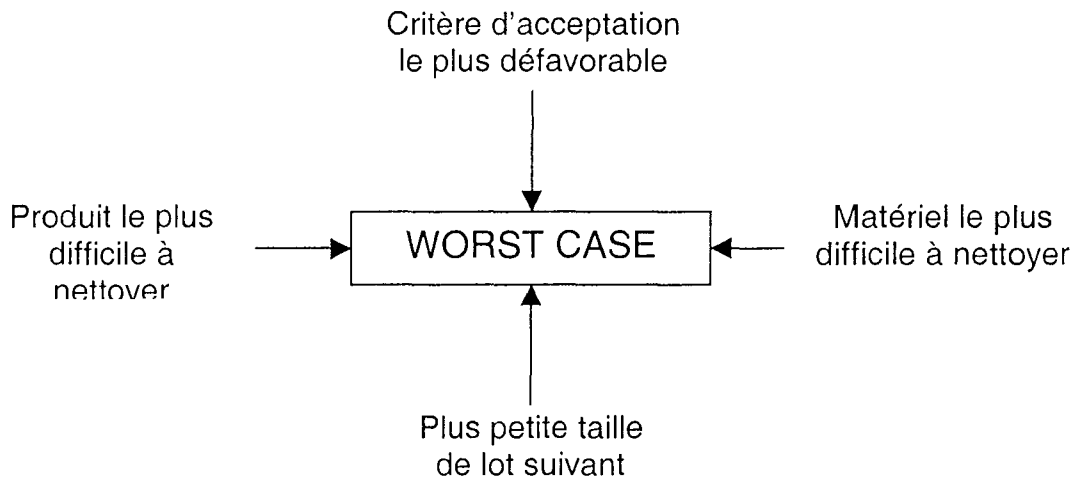


Figure 4 : Détermination du « worst case »

4.4 - Les méthodes de prélèvement

Après avoir défini le niveau de propreté à atteindre, il faut déterminer la méthode de prélèvement.

La FDA préconise les prélèvements de surface. Ces derniers, grâce à la détermination du rendement de récupération, permettent de connaître par extrapolation la quantité résiduelle de contaminant présent sur les surfaces et permettent une cartographie de la contamination.

4.4.1 - Matériel utilisé pour les prélèvements

Dans un premier temps, le prélèvement s'est effectué avec un écouvillon que j'appellerai « standard » avec un manche en plastique et une tête en coton. Mais, comme je le démontrerai par la suite, le rendement de récupération obtenu par cet écouvillon n'était pas satisfaisant.

Nous avons donc utilisé un autre écouvillon avec un manche en polypropylène sur lequel est thermosoudé une double face en polyester (figure 5) : écouvillon alpha.

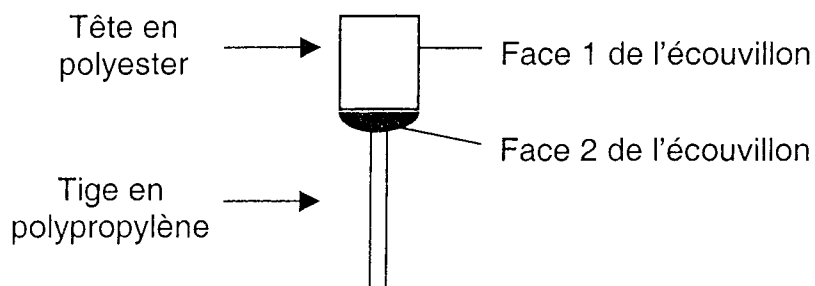


Figure 5 : Schéma de l'écouvillon alpha.

4.4.2 - Mode opératoire

Pour assurer la reproductibilité de l'opération de prélèvement d'un opérateur à un autre, un protocole de prélèvement est établi et décrit précisément :

- le nombre,
- la direction, l
- le sens,
- et la pression des passages du support de prélèvement sur la surface comme l'indique le schéma ci-dessous (figure 6).

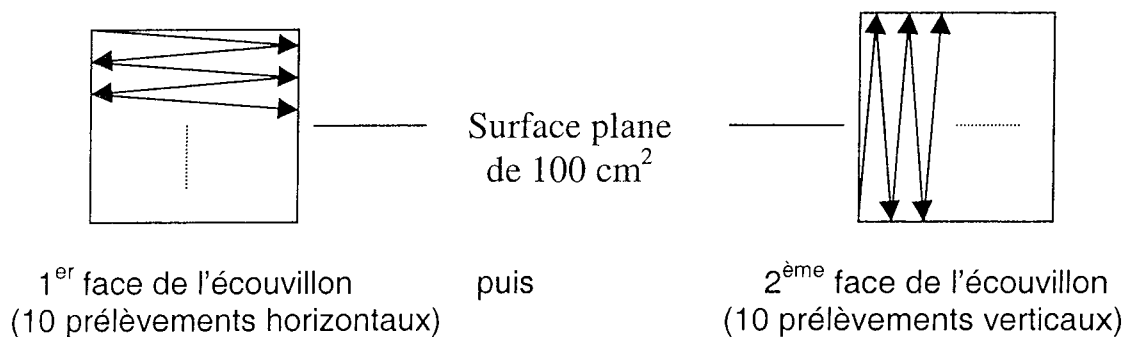


Figure 6 : Schéma du prélèvement

Chaque face doit être humidifiée avec de l'eau purifiée afin de pouvoir prélever sur la totalité des 100 cm².



Le tube doit être identifié avec :

- le lieu de prélèvement,
- le numéro de lot du produit nettoyé,
- la date de prélèvement,
- le visa de l'opérateur ayant effectué ces prélèvements.

4.5 - Détermination du rendement de récupération

4.5.1 - Principe

Une quantité connue de principe actif en solution est déposée sur une surface délimitée d'acier inoxydable de qualité similaire à celle de l'équipement des locaux D₁ et D₂. Après séchage, on procède de façon identique à celle décrite pour les prélèvements réels : la plaque d'acier est écouvillonnée comme l'indique la figure 6.

Le résidu présent sur l'écouvillon est ensuite repris et extrait par une quantité connue de solvant, et dosé selon une méthode analytique spécifique.

On effectue alors le rapport quantité retrouvée sur quantité déposée pour connaître le rendement de récupération.

Pour être validé, le rendement de récupération d'un produit x doit être effectué trois fois consécutivement, conduire à des résultats suffisamment reproductibles. La plus petite valeur de ces trois essais devra être supérieure à 80 % pour atteindre les objectifs. Si elle est supérieure à 70 %, le résultat sera satisfaisant, en revanche si elle est inférieure 50 % le résultat sera non satisfaisant (Directive interne au groupe Sanofi-Synthélabo).

Ce rendement de récupération doit être établi sur toutes les surfaces en contact avec le produit : acier inoxydable, plexiglas, teflon. Dans cette étude, les surfaces de l'équipement en contact avec le produit sont uniquement en acier inoxydable. Pour valider les surfaces générales, le rendement de récupération obtenu sur les équipements sera appliqué en raison de la difficulté d'obtenir des échantillons représentatifs des matériaux.



4.5.2 - Solution et quantité déposées

La quantité de produit devant être déposée sur les plaques d'essai est fonction de la valeur du critère d'acceptation retenu, soit $1,2 \text{ mg}/100 \text{ cm}^2$ pour les équipements. La quantité de produit à déposer sur la plaque en acier inoxydable de 100 cm^2 est donc de 1,2 mg.

Le choix de la concentration de la solution à déposer est important puisqu'il conditionne le volume devant être déposé. Nous avons décidé de déposer 1 ml de la solution préparée sur les 100 cm^2 .

Le mode opératoire pour préparer la solution est le suivant :

- Dans une fiole jaugée de 100 ml, introduire 120 mg de principe actif recherché et les dissoudre dans 100 ml du solvant approprié. La concentration obtenue est proche du critère d'acceptation.
- Contaminer les plaques par 1 ml de cette solution.
- Evaporer les plaques à l'air libre (ou à l'étuve 100°C si le produit ne se détruit pas à cette température).

Remarque : La spécificité des méthodes analytiques par rapport aux excipients ayant été démontrée lors de la validation, seule la présence des principes actifs a été recherchée.

4.5.3 - Prélèvement et extraction du contaminant

Une fois la plaque sèche, la totalité de sa surface est prélevée comme le décrit la figure 5 par l'écouvillon alpha préalablement humidifié.

L'écouvillon est placé dans un tube identifié et est repris par une quantité définie de solvant d'analyse. Cette quantité est au minimum de 5 ml pour un dosage par UV.

Pour réaliser l'extraction dans les meilleures conditions, une technique rapide et reproductible en condition et en temps doit être mise en place. La technique d'extraction retenue est la suivante :



- Agiter pendant 20 minutes aux ultrasons et 30 secondes en vibreur mécanique (pour homogénéiser la solution),
- puis filtrer à l'aide d'un filtre type millex adapté au bout d'une seringue.

Ce mode d'extraction est validé par un laboratoire du même groupe pharmaceutique.

4.5.4 - Test de relargage des supports de prélèvement

Le support de prélèvement doit être le plus inerte possible vis à vis de la substance à analyser.

A chaque analyse, deux témoins sont effectués :

- l'un contenant le principe actif seul et son solvant d'analyse
- et l'autre contenant un support de prélèvement non utilisé, mis en tube et traité de la même manière que les prélèvements (le « blanc »).

4.5.5 - Analyse

L'échantillon est analysé par une des méthodes répertoriées dans le paragraphe 3.2.5.2.

Pour sélectionner la méthode de détection, le choix s'est porté :

- sur la méthode de dosage utilisée en routine,
- sur la facilité de mise en oeuvre,
- sur le seuil de détection.

La méthode la plus fréquemment utilisée est l'UV-Visible. Cette méthode est d'utilisation rapide et facile. De plus, les appareils sont plus disponibles que les chaînes à CLHP et demande moins de formation.



4.5.6 - Calcul du rendement de récupération

La quantité de substance retrouvée sur l'écouvillon est alors comparée à la quantité initialement déposée sur la plaque inox. On obtient ainsi le rendement de récupération (R).

$$R = \frac{\text{Quantité prélevée} \times 100}{\text{Quantité déposée}}$$

4.6 - Résultats de la détermination du rendement de récupération

4.6.1- Tests de différents types d'écouvillon

Dans un premier temps, la détermination du rendement de récupération a été effectuée sur le produit P 400 mg avec les écouvillons « standard » présentant une petite tête en coton. Les résultats obtenus, étant inférieurs à 50 %, ne sont pas satisfaisants (tableau IV).

Devant cette non-conformité, nous avons décidé de modifier le support de prélèvement. En effet, la consistance et la forme de la tête de l'écouvillon ne permettent pas d'absorber convenablement les résidus de produit. Nous avons alors effectué des recherches pour trouver un autre support de prélèvement qui aurait un rendement de récupération atteignant notre objectif. Notre choix s'est arrêté sur des écouvillons « alpha » possédant une tête en polyester plus importante que les écouvillons « standard » donc une plus grande surface de contact avec la zone à prélever.

Les essais ont été recommencés et nous avons obtenu un taux de récupération supérieur à 70 % donc satisfaisant pour le produit P 400 mg (tableau IV).



Tableau IV : Rendement de récupération du produit P 400 mg obtenu avec les deux écouvillons.

	SUPPORT DE PRELEVEMENT	
	Ecouvillons « standard »	Ecouvillons « alpha »
Acier inoxydable	35 %, CV = 12 %	76 %, CV = 5,9

Nous avons donc décidé de remplacer les écouvillons « standard » préalablement utilisés lors des validations de nettoyage, par les écouvillons « alpha ».

4.6.2 - Rendement de récupération des trois produits « worst case »

Le tableau ci-dessous (tableau V) récapitule les résultats obtenus lors de la détermination du rendement de récupération.

Tableau V : Résultats des rendements de récupération obtenus pour les trois produits « worst case »

Produit	Essais	Moyenne	CV	Valeur minimale retenue
F 200 mg	94 %	83 %	12	70 %
	70 %			
	86 %			
P 400 mg	80 %	83 %	9	76 %
	76 %			
	94 %			
S 20 mg	61 %	64 %	3	61 %
	67 %			
	64 %			
Détergent	62 %	67 %	11	60 %
	60 %			
	80 %			

Lors des validations de nettoyage, les résultats bruts des essais portant sur les produits F 200 mg, P 400 mg, S 20 mg et l'agent de nettoyage seront désormais majorés respectivement d'un facteur 100/70, 100/76, 100/61 et 100/60.



4.6.3 - Remarques

Cette démarche « worst case » incluant la détermination du rendement de récupération pour les validations de nettoyage était une nouvelle approche pour le laboratoire.

Après cette première étude, il reste à compléter cette démarche par la notion de seuil quantitatif pour les validations de nettoyage. En effet, notre détermination du rendement de récupération s'est effectuée sur un gabarit de 100 cm² en prenant en compte le seuil de détection de la méthode. Cependant, il est nécessaire de déterminer la surface de prélèvement de façon à amener le critère d'acceptation au seuil de quantification de la méthode.

La surface à prélever se calcule à l'aide de la formule suivante (Laban et coll, 1997) :

$$s \geq \frac{SQ \times V}{CA \times r}$$

Avec :

s (cm²) : surface à prélever

SQ (mg/ml) : seuil de quantification de la méthode

V (ml) : volume de reprise du prélèvement (il faut au moins 5 ml pour la méthode UV)

CA (mg/cm²) : critère d'acceptation préalablement défini

r : rendement de récupération de la méthode de prélèvement ($0 \leq r \leq 1$)

Cette formule de calcul donne ainsi la surface de prélèvement suffisante pour retrouver le contaminant en quantité pouvant être détecté par la méthode analytique retenue. Il conviendra alors de valider que la surface de prélèvement de 100 cm² répond bien à cette attente.

4.7 - Des cas difficiles à traiter

L'obtention de résultats nécessite la mise au point de méthodes d'analyse fiables. Cette tâche est d'autant plus difficile qu'interviennent des facteurs



susceptibles d'interférer avec les techniques analytiques utilisées, et que les quantités de détergent et de principe actif étudiées sont faibles.

4.7.1 - Cas du détergent

Aucune limite spécifique concernant les détergents n'est donnée par les autorités compétentes. Toutefois, les recommandations du PIC soulignent quelques points importants à prendre en considération :

- évaluer les procédures de nettoyage pour l'élimination des résidus de détergent,
- définir les limites acceptables du niveau de détergent,
- utiliser des détergents de composition définie.

Concernant les méthodes analytiques, il a fallu mettre au point une technique assez sensible. La sensibilité des méthodes analytiques dépend du type d'agent de nettoyage utilisé. En effet, une étude menée par Lotta et Goran (2000) a montré qu'en fonction du type de détergent une détection visuelle de mousse ou une mesure du pH ou une mesure de la conductimétrie ou un dosage par le COT pouvait être plus ou moins sensible.

Dans notre étude, nous avons réalisé la détermination du rendement de récupération avec la méthode analytique jusqu'alors utilisée pour les validations de nettoyage. Cette méthode par UV nous a permis d'atteindre les objectifs fixés par la directive interne ; elle sera mise en application lors des validations.

4.7.2 - Cas des principes actifs

Une difficulté est apparue dans la détermination du rendement de récupération du produit S 20 mg. La méthode d'analyse utilisée est la méthode UV et son solvant d'extraction est l'alcool. Or, il s'est avéré que l'écouvillon « alpha » relargue dans l'alcool. Les valeurs lues au spectrophotomètre pour le « blanc » étaient élevées et parfois supérieures aux essais réalisés en parallèle.

Pour palier à ce problème, nous avons fait un essai en éliminant la tige de l'écouvillon avant l'extraction. Les résultats étant plus acceptables nous avons complété le protocole de validation de nettoyage en ajoutant cette constatation.

CONCLUSION



La validation des procédés de nettoyage permet à l'entreprise d'être en conformité avec les exigences réglementaires nationales et internationales. Elle garantit l'efficacité et la fiabilité du nettoyage qui est un moyen efficace pour combattre la contamination croisée. Elle est la seule façon de démontrer que le nettoyage permet d'obtenir un système ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite fixée et ceci de façon reproductible.

Lors de sa mise en place, elle nécessite des moyens financiers importants dus à une diminution momentanée de la productivité liée à l'immobilisation du matériel de production et d'analyse. De plus, elle peut engendrer des investissements liés à la remise en cause du matériel de nettoyage ou de production et à la modification ou la création de locaux.

Face à ces inconvénients, elle présente de nombreux avantages aussi bien dans le court terme que dans le long terme. En effet rapidement, elle permet une valorisation du nettoyage en tant qu'activité pharmaceutique ainsi qu'une optimisation des procédés de nettoyage. L'environnement du procédé et les coûts de nettoyage sont ainsi maîtrisés et l'entreprise constate par la suite une réduction des coûts de contrôles, de leur complexité et des temps d'analyse.

Toutes les étapes de sa réalisation nécessitent la création d'une équipe multidisciplinaire. Cette dernière se compose de représentants du service de production, du service contrôle qualité et du responsable assurance qualité. Ensemble, ils élaborent le tableau matriciel de l'équipement et du local à valider et déterminent le ou les produit(s) « pire(s) cas ». Le service de production s'occupe entre autre d'effectuer les nettoyages selon la procédure établie, de réaliser l'inventaire des matériaux en contact avec les médicaments et l'élaboration de la liste des points de prélèvements. Le service contrôle qualité, quant à lui, détermine le support de prélèvement, la méthode analytique, le taux de récupération et réalise les prélèvements et analyses lors de la validation proprement dite. Le responsable assurance qualité donnera son approbation dans toutes les étapes de la validation, du protocole au rapport. Il devra vérifier l'actualisation permanente des moyens de nettoyage afin d'intégrer les nouveaux produits et faire progresser les méthodes analytiques.



A l'heure actuelle beaucoup de sites multiproduits s'orientent vers une méthodologie de groupage pour simplifier leur validation de nettoyage au lieu d'aborder une approche « produit » et ainsi cloisonner la démarche de validation en travaillant au cas par cas.

Le site de production de Sanofi-Synthélabo à Quétigny, site multiproduit, a choisi ce concept de groupage pour valider les procédés de nettoyage. Le travail préliminaire, pour valider les locaux D₁ et D₂ et leurs équipements, s'est basé sur une réflexion consistant à déterminer trois produits « pires cas » au travers d'une analyse matricielle.

Après avoir effectué ce choix, nous avons recherché le support de prélèvement et la méthode analytique nous permettant d'obtenir le meilleur taux de récupération du produit recherché.

Mon travail au sein de l'équipe « validation de nettoyage » a consisté à réaliser de manière documentée et rigoureuse l'ensemble des étapes préliminaires.

Par la suite, la création de documents (protocole, feuille de résultats, cartographie des prélèvements) fut nécessaire avant de lancer une validation de nettoyage. La réalisation proprement dite est considérablement allégée du fait que tous les produits couverts par la même procédure de nettoyage sont implicitement validés.

Jusqu'alors, le site de production de Quétigny utilisait une approche « produit » ; aussi initier ce nouveau concept de validation des procédés de nettoyage a été un sujet intéressant mais assez complexe.

A mon sens, la difficulté majeure a été d'une part de définir la démarche à suivre et d'autre part d'écrire un protocole de validation qui soit cohérent et pertinent avec peu de recul sur le sujet. Il fut important de se poser des questions préliminaires : Que recherchons-nous ? Où le rechercher (points de prélèvement) ? A quel moment ? Comment le rechercher ? Satisfaisons-nous aux prérequis ? Quels résultats attendons-nous avant de mettre en œuvre l'opération de validation ?



Cette première démarche a permis de structurer l'opération de validation d'une manière générale. Toutefois, la validation de nettoyage est un projet très vaste qui ne se limite pas au simple aspect de la contamination chimique évoqué ici.

Pour des raisons de temps et de coût, l'aspect microbiologique n'a pas été abordé mais il n'est pas à exclure. En effet, le temps de stockage des équipements doit être considéré afin de prévenir les risques de contamination microbienne.

L'ensemble des situations décrites montre l'importance du temps et des moyens qu'elle nécessite ; la validation des procédés de nettoyage doit être considérée comme un projet à part entière.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- ☆ Guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF), Agence du médicament, édition 1998
- ☆ FDA Guide to Inspection of Validation of Cleaning Processes, juillet 1993.
- ☆ Procédures des Industries Chimiques (PIC) Recommandation on validation, janvier 1996.
- ☆ Code of Federal Regulation, title 21, parts 210-211, "Current Good Manufacturing Practices for the Manufacture, Processing, Packing, or Holding of Drugs", février 1993.
- ☆ Directive interne du groupe Sanofi-Synthélabo datée du 27/03/01, Nettoyage et validation de nettoyage des équipements.
- ☆ Syndicat national de l'industrie pharmaceutique (SNIP)
 - www.snip.fr
 - Circulaire N° 99-0969, Bonnes Pratiques de fabrication européennes, annexe 15 révisée en consultation, 22 décembre 1999.
- ☆ [http ://www.pharmacos.eudra.org](http://www.pharmacos.eudra.org)
consulté le 24/07/02
- ☆ AFNOR., Qualité de l'eau – méthodes d'analyse, analyse organoleptique, mesures physico-chimiques, paramètres globaux, composés organiques. Tome 2, 2^{ème} édition, Environnement, 1997.
- ☆ AGALLOCO, J.P. ; BRAME, W. ; FERENC, B. ; HALL, W.E. ; JENKINS, K. ; LAMAGNA, J.T. ; MADSEN, R.E. ; MULLEN, M.V. ; WAGENKNECHT, D. ; WAGNER, C.M. PDA Pharmaceutical Cleaning Validation task Force - Technical Report N°29, Points to Consider for Cleaning Validation. DRAFT, 30/03/98.
- ☆ ALEXANDRE, M. ; CEUS, E. ; HAMARD, C. ; LE JOLIVET, S. ; MARCHAND, G. Validation des procédés, guide à usage pédagogique. Projet d'étude appliquée de DESS Qualité Totale et Biotechnologies, Université d'Angers, 2001.
- ☆ BRULE, I. Validation du nettoyage du matériel du pilote galénique. Stage de DESS Qualité Totale et Biotechnologies, Université d'Angers, 1997.
- ☆ CAPORAL, J. et CHAPUZET, E. Validation analytique : du protocole au rapport. STP Pharma Pratiques 7(5), 360-363, 1997.
- ☆ CEFIRA, séminaire du 20/10/01, la validation des Procédés de Nettoyage dans les industries pharmaceutiques et apparentées.
- ☆ CLARK, K. How to develop and validate a total organic carbon method for cleaning

applications. Pharm. Sci Technol., 55(5), 290-294, 2001.

☆ DERRIEN, P.H. et DEUTSCH, J. Déroulement d'une validation : approche concrète - STP Pharma Pratiques 7(5), 340-344, 1997.

☆ DESTIN, A. Cleaning technology for Pharmaceutical Manufacturing. Pharm. Technol., 118-124, 1993.

☆ GUAZZARONI, M.; YIIN, B.; YU, J.L. Application of total organic carbon analysis for cleaning validation in pharmaceutical manufacturing. Am. Biotechnol. Lab., 16(10), 66-67, 1998.

☆ ISHII, I. ; MUNSAYAC, C. ; PALMER, J. ; HULLETT, L. ; FOLEY, M. A case study : using a relational database to track contaminant levels in manufacturing pharmaceutical products by HPLC. Institute of Environmental Sciences and Technology, 52-56, 1999.

☆ JEMMAOUI-CHERKAoui, A. ; GARD, C. ; PUJUGUET, R. ; PRADEAU, D. Contamination croisée : proposition d'une méthodologie analytique de validation du nettoyage - STP Pharma Pratiques 12(1), 32-41, 2002.

☆ KATONA, Z. ; VINCZE, L. ; VEGH, Z. ; TROMPLER, A. ; FERENCZI-FODOR, K. Cleaning validation procedure eased by using overpressured layer chromatography. Pharm. Biomed. Anal., 22, 349-353, 2000.

☆ LABAN, F. ; CAUWET, M. ; CHAMPAULT, V. ; DAMPFHOFFER, P.R. ; DELESTRE, E. ; DETOC, S. ; DURAND, F. ; GIRAULT, M.J. ; GRILLET, L. ; LORET, A. ; MARTIN-DELORY, C. ; MICHEL, P. ; NIVET, C. ; PICAUT, A. ; PREVOST, E. ; SARRADIN, M. ; DE LA TOUR, R. ; TROTEMANN, P. et WILLEMS, J. Validation des procédés de nettoyage - Rapport d'une commission SFSTP - STP Pharma Pratiques 7(2), 87-127, 1997.

☆ LEBLANC, A. Establishing scientifically justified acceptance criteria for cleaning validation of finished drug products. Pharm. Techn., 22, 136-148, 1998.

☆ LEE, J.Y. FDA compliance issues for cleaning validation. STP Pharma Pratiques, 10(5), 292-295, 2000.

☆ LOTTA, W. et GORAN, K. Methods for detecting residues of cleaning agents during cleaning validation. Pharm. Sci. Technol., 54, 365-372, 2000.

☆ MAZERT, J.L. Détection des contaminants chimiques dans les formes orales solides. STP Pharma Pratiques, 5 (hors série), 64-66, 1989.

☆ Mc CORMICK, Y. et CULLEN, L.F. Cleaning validation. Pharmaceutical Process Validation., 1993.

☆ MIRZA, T. ; GEORGE, R.C. ; BODENMILLER, J.R. ; BELANICH, S.A. Capillary gas chromatographic assay of residual methenamine hippurate in equipment

cleaning validation swabs. Pharm. Biomed. Anal., 16 , 939-950, 1998.

☆ RAGHAVAN, R. ; BURCHETT, M. ; LOFFREDO, D. ; MULLINGAN, J.A. Low-level (PPB) determination of cisplatin in cleaning validation (rinse water) samples. II. A high-performance liquid chromatographic method. Drug Dev. Ind. Pharm., 26, 429-440, 2000.

☆ RETZIK, M. The measurement of total organic carbon (TOC) and conductivity in USP 23 grade pharmaceutical water – Eur.J. Parent. Sci. 3(1), 13-20, 1998.

☆ ROMAN, S. Pourquoi valider et comment valider ? - STP Pharma Pratiques 7(5), 332-338, 1997.

☆ SEGRETARIO, J. ; COOK, S.C. ; UMBLES, C.L. ; WALKER, J.T. ; WOODESHICK, R.W. ; RUBINO, J.T. ; SHEA, J.A. Validation of cleaning procedures for highly potent drugs. II. Bisnafide. Pharm. Dev. Technol., 3, 471-476, 1998.

☆ THOMAS, Y. ; TENDERO, M. Validation des nettoyages en recherche et développement galénique : intérêt et spécificités - STP Pharma Pratiques 10(5), 282-283, 2000.

☆ VALMIKI, V.H. ; LEU, F. ; RAMELMEIER, A. ; STOBART, W.L. ; SEIFERT, D.B. Cleaning validation in Merck's multiproduct biologics pilot plan. Am. Chem. Soc., 221, 2001.

☆ VANHOOYDNCK, J.P. Validation de nettoyage : un point clé des BPF. STP Pharma Pratiques, 10(5), 266-269, 2000.

☆ WALKER, K. Analytical Strategie for Cleaning Agent Residue Determination. Pharm. Techn., 136-144, 1995.

☆ WESTON, A. Ion chromatography in the pharmaceutical industry. Am. Biotechnol. Lab., 16(3), 30, 32-33, 1998.

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE

C - Contamination

Présence d'une substance étrangère dans un lieu ou dans un produit

Contamination croisée

Contamination d'un produit par un autre (BPF, 1998). Elle correspond à la présence non voulue d'une matière, d'un composant ou d'un produit dans une autre matière, un autre composant ou un autre produit.

Contrôle qualité

Echantillonnage, spécifications, contrôle ainsi que procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les matières premières et les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante (BPF).

D - Documentation

Tout enregistrement, quelle qu'en soit la forme, décrivant les méthodes et la conduite de l'essai, les facteurs d'influence et les actions entreprises.

L - Lot

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène (BPF, 1998).

M - Méthodes

Fonction ayant pour but de définir les meilleures conditions techniques d'exécution d'un travail.

N - Nettoyage

Processus d'élimination et de séparation des souillures visibles d'une surface. L'objectif à atteindre est de l'ordre de la propreté visuelle. Il s'agit en fait de mettre en place des mesures pour éliminer un produit dont la présence à l'état de traces dans un autre produit présente un risque majeur.

Nettoyer consiste à éliminer et non à diluer ou à disperser le contaminant.

Le nettoyage comprend des actions physiques combinées ou non à une action chimique.

Le nettoyage peut être manuel, automatique, réalisé par un équipement de nettoyage en place (NEP).

Nettoyage en place (NEP ou CIP Cleaning In Place)

Opération qui consiste à nettoyer un équipement, sans démontage préalable, par aspersion ou circulation d'un fluide.

Les différentes opérations de rinçage ou de traitement chimique, thermique ou mécanique s'enchaînent dans des conditions déterminées. Les fluides proviennent d'une station de nettoyage en place, souvent pilotée par un automate programmable qui permet de réaliser de façon reproductible le nettoyage.

P - Prélèvement

Opération qui consiste à prendre une fraction d'une masse ou d'une population selon une procédure définie.

Principe actif

Tout composant auquel est attribué une activité thérapeutique définie.

Procédé

Ensemble de moyens et d'activités liés qui transforment des éléments entrants en éléments sortants.

Procédure (BPF)

Description des opérations concernant la préparation d'un médicament depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement, jusqu'à l'obtention du produit fini.

Q - Qualification (BPF)

Opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification.

V - Validation

Selon les BPF : établissement de la preuve en conformité avec les principes de Bonnes Pratiques de Fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

Selon la FDA : établissement de la preuve documentée avec un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique produira régulièrement les résultats escomptés en termes de qualité et de spécifications.

ANNEXES

LISTES DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Directive EMEA-CPMP/ICH/381/95

ANNEXE 2 : Directive EMEA-CPMP/ICH/281/95

ANNEXE 3 : Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments, document d'orientation, Directive sur la validation des procédés de nettoyage (document trouvé sur internet : www.hc-sc.gc.ca/hpfb.dgpsa consulté le 30/07/02).

ANNEXE 4 : Tableau Produits –équipements

ANNEXE 5 : Indications de solubilité exprimées en volumes approximatifs d'eau en millilitre par gramme de substance pour une température de 15°C à 25°C.

ANNEXE 6_A : Fiche de prélèvements des équipements

ANNEXE 6_B : Fiche de prélèvement des surfaces générales

ANNEXE 7 : Calcul des critères de dose et de 10 ppm

ANNEXE 1



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Human Medicines Evaluation Unit

CPMP/ICH/381/95

ICH Topic Q 2 A Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology

Step 5

NOTE FOR GUIDANCE ON VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS: DEFINITIONS AND TERMINOLOGY (CPMP/ICH/381/95)

APPROVAL BY CPMP	November 1994
DATE FOR COMING INTO OPERATION (STUDIES COMMENCING AFTER)	1 June 1995

VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS: DEFINITIONS AND TERMINOLOGY

ICH Harmonised Tripartite Guideline

[EMA Status as of November 1994]

1. INTRODUCTION

This document presents a discussion of the characteristics for consideration during the validation of the analytical procedures included as part of registration applications submitted within the EC, Japan and USA. This document does not necessarily seek to cover the testing that may be required for registration in, or export to, other areas of the world. Furthermore, this text presentation serves as a collection of terms, and their definitions, and is not intended to provide direction on how to accomplish validation. These terms and definitions are meant to bridge the differences that often exist between various compendia and regulators of the EC, Japan and USA.

The objective of validation of an analytical procedure is to demonstrate that it is suitable for its intended purpose. A tabular summation of the characteristics applicable to identification, control of impurities and assay procedures is included. Other analytical procedures may be considered in future additions to this document.

2. TYPES OF ANALYTICAL PROCEDURES TO BE VALIDATED

The discussion of the validation of analytical procedures is directed to the four most common types of analytical procedures:

- Identification tests.
- Quantitative tests for impurities' content.
- Limit tests for the control of impurities.
- Quantitative tests of the active moiety in samples of drug substance or drug product or other selected component(s) in the drug product.

Although there are many other analytical procedures, such as dissolution testing for drug products or particle size determination for drug substance, these have not been addressed in the initial text on validation of analytical procedures. Validation of these additional analytical procedures is equally important to those listed herein and may be addressed in subsequent documents.

A brief description of the types of tests considered in this document is provided below.

- Identification tests are intended to ensure the identity of an analyte in a sample. This is normally achieved by comparison of a property of the sample (e.g., spectrum, chromatographic behavior, chemical reactivity, etc) to that of a reference standard.

- Testing for impurities can be either a quantitative test or a limit test for the impurity in a sample. Either test is intended to accurately reflect the purity characteristics of the sample. Different validation characteristics are required for a quantitative test than for a limit test.
- Assay procedures are intended to measure the analyte present in a given sample. In the context of this document, the assay represents a quantitative measurement of the major component(s) in the drug substance. For the drug product, similar validation characteristics also apply when assaying for the active or other selected component(s). The same validation characteristics may also apply to assays associated with other analytical procedures (e.g., dissolution).

The objective of the analytical procedure should be clearly understood since this will govern the validation characteristics which need to be evaluated. Typical validation characteristics which should be considered are listed below:

Accuracy

Precision

Repeatability

Intermediate Precision

Specificity

Detection Limit

Quantitation Limit

Linearity

Range

Each of these validation characteristics is defined in the attached Glossary. The table lists those validation characteristics regarded as the most important for the validation of different types of analytical procedures. This list should be considered typical for the analytical procedures cited but occasional exceptions should be dealt with on a case-by-case basis. It should be noted that robustness is not listed in the table but should be considered at an appropriate stage in the development of the analytical procedure.

Furthermore revalidation may be necessary in the following circumstances:

- changes in the synthesis of the drug substance;
- changes in the composition of the finished product;
- changes in the analytical procedure;

The degree of revalidation required depends on the nature of the changes. Certain other changes may require validation as well.

TABLE

Type of analytical procedure	IDENTIFICATION	TESTING FOR IMPURITIES	ASSAY
characteristics		quantitat.limit	- dissolution (measurement only) - content/potency
Accuracy	-	+ -	+
Precision			
Repeatability	-	+ -	+
Interm.Precision	-	+ (1) -	+ (1)
Specificity (2)	+	+ +	+
Detection Limit	-	- (3) +	-
Quantitation Limit	-	+ -	-
Linearity	-	+ -	+
Range	-	+ -	+

- signifies that this characteristic is not normally evaluated

+ signifies that this characteristic is normally evaluated

(1) in cases where reproducibility (see glossary) has been performed, intermediate precision is not needed

(2) lack of specificity of one analytical procedure could be compensated by other supporting analytical procedure(s)

(3) may be needed in some cases

GLOSSARY

1. Analytical Procedure

The analytical procedure refers to the way of performing the analysis. It should describe in detail the steps necessary to perform each analytical test. This may include but is not limited to: the sample, the reference standard and the reagents preparations, use of the apparatus, generation of the calibration curve, use of the formulae for the calculation, etc.

2. Specificity

Specificity is the ability to assess unequivocally the analyte in the presence of components which may be expected to be present. Typically these might include impurities, degradants, matrix, etc.

Lack of specificity of an individual analytical procedure may be compensated by other supporting analytical procedure(s).

This definition has the following implications:

Identification: to ensure the identity of an analyte.

Purity Tests: to ensure that all the analytical procedures performed allow an accurate statement of the content of impurities of an analyte, i.e. related substances test, heavy metals, residual solvents content, etc.

Assay (content or potency):

to provide an exact result which allows an accurate statement on the content or potency of the analyte in a sample.

3. Accuracy

The accuracy of an analytical procedure expresses the closeness of agreement between the value which is accepted either as a conventional true value or an accepted reference value and the value found.

This is sometimes termed trueness.

4. Precision

The precision of an analytical procedure expresses the closeness of agreement (degree of scatter) between a series of measurements obtained from multiple sampling of the same homogeneous sample under the prescribed conditions. Precision may be considered at three levels: repeatability, intermediate precision and reproducibility.

Precision should be investigated using homogeneous, authentic samples. However, if it is not possible to obtain a homogeneous sample it may be investigated using artificially prepared samples or a sample solution.

The precision of an analytical procedure is usually expressed as the variance, standard deviation or coefficient of variation of a series of measurements.

4.1. Repeatability

Repeatability expresses the precision under the same operating conditions over a short interval of time. Repeatability is also termed intra-assay precision .

4.2. Intermediate precision

Intermediate precision expresses within-laboratories variations: different days, different analysts, different equipment, etc.

4.3. Reproducibility

Reproducibility expresses the precision between laboratories (collaborative studies, usually applied to standardization of methodology).

5. Detection Limit

The detection limit of an individual analytical procedure is the lowest amount of analyte in a sample which can be detected but not necessarily quantitated as an exact value.

6. Quantitation Limit

The quantitation limit of an individual analytical procedure is the lowest amount of analyte in a sample which can be quantitatively determined with suitable precision and accuracy. The quantitation limit is a parameter of quantitative assays for low levels of compounds in sample matrices, and is used particularly for the determination of impurities and/or degradation products.

7. Linearity

The linearity of an analytical procedure is its ability (within a given range) to obtain test results which are directly proportional to the concentration (amount) of analyte in the sample.

8. Range

The range of an analytical procedure is the interval between the upper and lower concentration (amounts) of analyte in the sample (including these concentrations) for which it has been demonstrated that the analytical procedure has a suitable level of precision, accuracy and linearity.

9. Robustness

The robustness of an analytical procedure is a measure of its capacity to remain unaffected by small, but deliberate variations in method parameters and provides an indication of its reliability during normal usage.

ANNEXE 2



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Human Medicines Evaluation Unit

ICH Topic Q 2 B Validation of Analytical Procedures: Methodology

Step 4, Consensus Guideline, 6 November 1996

NOTE FOR GUIDANCE ON VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: METHODOLOGY (CPMP/ICH/281/95)

TRANSMISSION TO CPMP	December 1995
TRANSMISSION TO INTERESTED PARTIES	December 1995
COMMENTS REQUESTED BEFORE	June 1996
FINAL APPROVAL BY CPMP	18 December 1996
DATE FOR COMING INTO OPERATION (STUDIES COMMENCING AFTER)	18 June 1997

VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: METHODOLOGY

(CPMP/ICH/281/95)

[ICH Harmonised Tripartite Guideline]

INTRODUCTION

This guideline is complementary to the parent guideline* which presents a discussion of the characteristics that should be considered during the validation of analytical procedures. Its purpose is to provide some guidance and recommendations on how to consider the various validation characteristics for each analytical procedure. In some cases (for example, demonstration of specificity), the overall capabilities of a number of analytical procedures in combination may be investigated in order to ensure the quality of the active substance or medicinal product. In addition, the document provides an indication of the data which should be presented in an application for marketing authorisation.

All relevant data collected during validation and formulae used for calculating validation characteristics should be submitted and discussed as appropriate.

Approaches other than those set forth in this guideline may be applicable and acceptable. It is the responsibility of the applicant to choose the validation procedure and protocol most suitable for the product. However it is important to remember that the main objective of validation of an analytical procedure is to demonstrate that the procedure is suitable for its intended purpose. Due to their complex nature, analytical procedures for biological and biotechnological products in some cases may be approached differently than in this document.

Well-characterised reference materials, with documented purity, should be used throughout the validation study. The degree of purity necessary depends on the intended use.

In accordance with the parent guideline*, and for the sake of clarity, this document considers the various validation characteristics in distinct sections. The arrangement of these sections reflects the process by which an analytical procedure may be developed and evaluated.

In practice, it is usually possible to design the experimental work so that the appropriate validation characteristics can be considered simultaneously to provide a sound, overall knowledge of the capabilities of the analytical procedure, for instance: specificity, linearity, range, accuracy and precision.

1. SPECIFICITY

An investigation of specificity should be conducted during the validation of identification tests, the determination of impurities and the assay. The procedures used to demonstrate specificity will depend on the intended objective of the analytical procedure.

It is not always possible to demonstrate that an analytical procedure is specific for a particular analyte (complete discrimination). In this case a combination of two or more analytical procedures is recommended to achieve the necessary level of discrimination.

* ICH Harmonised Tripartite Guideline: Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology, ICH Topic Q2A

1.1 Identification

Suitable identification tests should be able to discriminate between compounds of closely related structures which are likely to be present. The discrimination of a procedure may be confirmed by obtaining positive results (perhaps by comparison with a known reference material) from samples containing the analyte, coupled with negative results from samples which do not contain the analyte. In addition, the identification test may be applied to materials structurally similar to or closely related to the analyte to confirm that a positive response is not obtained. The choice of such potentially interfering materials should be based on sound scientific judgement with a consideration of the interferences that could occur.

1.2 Assay and Impurity Test(s)

For chromatographic procedures, representative chromatograms should be used to demonstrate specificity and individual components should be appropriately labelled. Similar considerations should be given to other separation techniques.

Critical separations in chromatography should be investigated at an appropriate level. For critical separations, specificity can be demonstrated by the resolution of the two components which elute closest to each other.

In cases where a non-specific assay is used, other supporting analytical procedures should be used to demonstrate overall specificity. For example, where a titration is adopted to assay the active substance for release, the combination of the assay and a suitable test for impurities can be used.

The approach is similar for both assay and impurity tests.

1.2.1. Discrimination of analytes where impurities are available

For the assay, this should involve demonstration of the discrimination of the analyte in the presence of impurities and/or excipients; practically, this can be done by spiking pure substances (active substance or product) with appropriate levels of impurities and/or excipients and demonstrating that the assay result is unaffected by the presence of these materials (by comparison with the assay result obtained on unspiked samples).

For the impurity test, the discrimination may be established by spiking active substance or product with appropriate levels of impurities and demonstrating the separation of these impurities individually and/or from other components in the sample matrix.

1.2.2. Discrimination of the analyte where impurities are not available

If impurity or degradation product standards are unavailable, specificity may be demonstrated by comparing the test results of samples containing impurities or degradation products to a second well-characterised procedure e.g.: pharmacopoeial method or other validated analytical procedure (independent procedure). As appropriate, this should include samples stored under relevant stress conditions: light, heat, humidity, acid/base hydrolysis and oxidation.

- for the assay, the two results should be compared.
- for the impurity tests, the impurity profiles should be compared.

Peak purity tests may be useful to show that the analyte chromatographic peak is not attributable to more than one component (e.g., diode array, mass spectrometry).

2. LINEARITY

A linear relationship should be evaluated across the range (see section 3) of the analytical procedure. It may be demonstrated directly on the active substance (by dilution of a standard stock solution) and/or on separate weighings of synthetic mixtures of the product components, using the proposed procedure. The latter aspect can be studied during investigation of the range.

Linearity should be evaluated by visual inspection of a plot of signals as a function of analyte concentration or content. If there is a linear relationship, test results should be evaluated by appropriate statistical methods, for example, by calculation of a regression line by the method of least squares. In some cases, to obtain linearity between assays and sample concentrations, the test data may need to be subjected to a mathematical transformation prior to the regression analysis. Data from the regression line itself may be helpful to provide mathematical estimates of the degree of linearity.

The correlation coefficient, y-intercept, slope of the regression line and residual sum of squares should be submitted. A plot of the data should be included. In addition, an analysis of the deviation of the actual data points from the regression line may also be helpful for evaluating linearity.

Some analytical procedures, such as immunoassays, do not demonstrate linearity after any transformation. In this case, the analytical response should be described by an appropriate function of the concentration (amount) of an analyte in a sample.

For the establishment of linearity, a minimum of 5 concentrations is recommended. Other approaches should be justified.

3. RANGE

The specified range is normally derived from linearity studies and depends on the intended application of the procedure. It is established by confirming that the analytical procedure provides an acceptable degree of linearity, accuracy and precision when applied to samples containing amounts of analyte within or at the extremes of the specified range of the analytical procedure.

The following minimum specified ranges should be considered:

- for the assay of an active substance or a finished product: normally from 80 to 120 percent of the test concentration;
- for content uniformity, covering a minimum of 70 to 130 percent of the test concentration, unless a wider more appropriate range, based on the nature of the dosage form (e.g., metered dose inhalers), is justified;
- for dissolution testing: $\pm 20\%$ over the specified range; e.g., if the specifications for a

controlled released product cover a region from 20%, after 1 hour, up to 90%, after 24 hours, the validated range would be 0-110% of the label claim.

- for the determination of an impurity: from the reporting level of an impurity¹ to 120% of the specification; for impurities known to be unusually potent or to produce toxic or unexpected pharmacological effects, the detection/ quantitation limit should be commensurate with the level at which the impurities must be controlled. Note: for validation of impurity test procedures carried out during development, it may be necessary to consider the range around a suggested (probable) limit;
- if assay and purity are performed together as one test and only a 100% standard is used, linearity should cover the range from the reporting level of the impurities¹ to 120% of the assay specification;

4. ACCURACY

Accuracy should be established across the specified range of the analytical procedure.

4.1 Assay

4.1.1 Active Substance

Several methods of determining accuracy are available:

- a) application of an analytical procedure to an analyte of known purity (e.g. reference material);
- b) comparison of the results of the proposed analytical procedure with those of a second well-characterised procedure, the accuracy of which is stated and/or defined (independent procedure, see 1.2.2);
- c) accuracy may be inferred once precision, linearity and specificity have been established.

4.1.2 Medicinal Product

Several methods for determining accuracy are available:

- a) application of the analytical procedure to synthetic mixtures of the product components to which known quantities of the substance to be analysed have been added;
- b) in cases where it is impossible to obtain samples of all product components , it may be acceptable either to add known quantities of the analyte to the product or to compare the results obtained from a second, well characterised procedure, the accuracy of which is stated and/or defined (independent procedure, see 1.2.2).
- c) accuracy may be inferred once precision, linearity and specificity have been established.

¹ see chapters “Reporting Impurity Content of Batches” of the corresponding ICH-Guidelines: “Impurities in New Drug Substances” and “Impurities in New Drug Products”

4.2 Impurities (Quantitation)

Accuracy should be assessed on samples (substance/ product) spiked with known amounts of impurities.

In cases where it is impossible to obtain samples of certain impurities and/or degradation products, it is considered acceptable to compare results obtained by an independent procedure (see 1.2.2). The response factor of the drug substance can be used.

It should be clear how the individual or total impurities are to be determined e.g., weight/weight or area percent, in all cases with respect to the major analyte.

4.3 Recommended Data

Accuracy should be assessed using a minimum of 9 determinations over a minimum of 3 concentration levels covering the specified range (e.g. 3 concentrations/ 3 replicates each of the total analytical procedure).

Accuracy should be reported as percent recovery by the assay of known added amount of analyte in the sample or as the difference between the mean and the accepted true value together with the confidence intervals.

5. PRECISION

Validation of tests for assay and for quantitative determination of impurities includes an investigation of precision.

5.1 Repeatability

Repeatability should be assessed using:

- a) a minimum of 9 determinations covering the specified range for the procedure (e.g. 3 concentrations/ 3 replicates each)

or

- a) a minimum of 6 determinations at 100% of the test concentration.

5.2 Intermediate Precision

The extent to which intermediate precision should be established depends on the circumstances under which the procedure is intended to be used. The applicant should establish the effects of random events on the precision of the analytical procedure. Typical variations to be studied include days, analysts, equipment, etc. It is not considered necessary to study these effects individually. The use of an experimental design (matrix) is encouraged.

5.3 Reproducibility

Reproducibility is assessed by means of an inter-laboratory trial. Reproducibility should be considered in case of the standardisation of an analytical procedure, for instance, for inclusion of procedures in pharmacopoeias. This data is not part of the marketing authorisation dossier.

5.4 Recommended Data

The standard deviation, relative standard deviation (coefficient of variation) and confidence interval should be reported for each type of precision investigated.

6. DETECTION LIMIT

Several approaches for determining the detection limit are possible, depending on whether the procedure is a non-instrumental or instrumental. Approaches other than those listed below may be acceptable.

6.1 Based on Visual Evaluation

Visual evaluation may be used for non-instrumental methods but may also be used with instrumental methods.

The detection limit is determined by the analysis of samples with known concentrations of analyte and by establishing the minimum level at which the analyte can be reliably detected.

6.2 Based on Signal-to-Noise

This approach can only be applied to analytical procedures which exhibit baseline noise.

Determination of the signal-to-noise ratio is performed by comparing measured signals from samples with known low concentrations of analyte with those of blank samples and establishing the minimum concentration at which the analyte can be reliably detected. A signal-to-noise ratio between 3 or 2:1 is generally considered acceptable for estimating the detection limit.

6.3 Based on the Standard Deviation of the Response and the Slope

The detection limit (DL) may be expressed as:

$$DL = \frac{3.3 \sigma}{S}$$

where σ = the standard deviation of the response

S = the slope of the calibration curve

The slope S may be estimated from the calibration curve of the analyte. The estimate of σ may be carried out in a variety of ways, for example:

6.3.1 Based on the Standard Deviation of the Blank

Measurement of the magnitude of analytical background response is performed by analysing an appropriate number of blank samples and calculating the standard deviation of these responses.

6.3.2 Based on the Calibration Curve

A specific calibration curve should be studied using samples containing an analyte in the range of DL. The residual standard deviation of a regression line or the standard deviation of

y-intercepts of regression lines may be used as the standard deviation.

6.4 Recommended Data

The detection limit and the method used for determining the detection limit should be presented. If DL is determined based on visual evaluation or based on signal to noise ratio, the presentation of the relevant chromatograms is considered acceptable for justification.

In cases where an estimated value for the detection limit is obtained by calculation or extrapolation, this estimate may subsequently be validated by the independent analysis of a suitable number of samples known to be near or prepared at the detection limit.

7. QUANTITATION LIMIT

Several approaches for determining the quantitation limit are possible, depending on whether the procedure is a non-instrumental or instrumental. Approaches other than those listed below may be acceptable.

7.1 Based on Visual Evaluation

Visual evaluation may be used for non-instrumental methods but may also be used with instrumental methods.

The quantitation limit is generally determined by the analysis of samples with known concentrations of analyte and by establishing the minimum level at which the analyte can be quantified with acceptable accuracy and precision.

7.2 Based on Signal-to-Noise Approach

This approach can only be applied to analytical procedures that exhibit baseline noise.

Determination of the signal-to-noise ratio is performed by comparing measured signals from samples with known low concentrations of analyte with those of blank samples and by establishing the minimum concentration at which the analyte can be reliably quantified. A typical signal-to-noise ratio is 10:1.

7.3 Based on the Standard Deviation of the Response and the Slope

The quantitation limit (QL) may be expressed as:

$$QL = \frac{10 \sigma}{S}$$

where σ = the standard deviation of the response

S = the slope of the calibration curve

The slope S may be estimated from the calibration curve of the analyte. The estimate of σ may be carried out in a variety of ways including:

7.3.1 Based on Standard Deviation of the Blank

Measurement of the magnitude of analytical background response is performed by analysing an appropriate number of blank samples and calculating the standard deviation of these responses.

7.3.2 Based on the Calibration Curve

A specific calibration curve should be studied using samples, containing an analyte in the range of QL. The residual standard deviation of a regression line or the standard deviation of y-intercepts of regression lines may be used as the standard deviation.

7.4 Recommended Data

The quantitation limit and the method used for determining the quantitation limit should be presented.

The limit should be subsequently validated by the analysis of a suitable number of samples known to be near or prepared at the quantitation limit.

8. ROBUSTNESS

The evaluation of robustness should be considered during the development phase and depends on the type of procedure under study. It should show the reliability of an analysis with respect to deliberate variations in method parameters.

If measurements are susceptible to variations in analytical conditions, the analytical conditions should be suitably controlled or a precautionary statement should be included in the procedure. One consequence of the evaluation of robustness should be that a series of system suitability parameters (e.g., resolution test) is established to ensure that the validity of the analytical procedure is maintained whenever used.

Examples of typical variations are:

- stability of analytical solutions,
- extraction time

In the case of liquid chromatography, examples of typical variations are

- influence of variations of pH in a mobile phase,
- influence of variations in mobile phase composition,
- different columns (different lots and/or suppliers),
- temperature,
- flow rate.

In the case of gas-chromatography, examples of typical variations are

- different columns (different lots and/or suppliers),
- temperature,
- flow rate.

9. SYSTEM SUITABILITY TESTING

System suitability testing is an integral part of many analytical procedures. The tests are based on the concept that the equipment, electronics, analytical operations and samples to be analysed constitute an integral system that can be evaluated as such. System suitability test parameters to be established for a particular procedure depend on the type of procedure being validated. See Pharmacopoeias for additional information.

ANNEXE 3



Santé Canada
Direction générale des produits de santé et des aliments

NOTRE MANDAT:

Promouvoir une saine alimentation et une utilisation éclairée des médicaments, des aliments et des produits de santé naturels et maximiser la sécurité et l'efficacité des médicaments, des aliments, des produits de santé naturels, des matériels médicaux, des produits biologiques et de biotechnologie connexes disponibles sur le marché canadien et utilisés dans le système de santé.

Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments

Document d'orientation

Directive sur la validation des procédés de nettoyage

Remplace

Émis le:
1^{er} mai 2000

Entrée en vigueur:
1^{er} mai 2000

*Ce document a été révisé le 14 février 2002, pour refléter les changements apportés à la structure organisationnelle de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Aucun autre changement n'a été apporté au contenu du document.

This document is also available in English.

Canada

TABLE DES MATIÈRES

1.0	Portée	<u>3</u>
2.0	Introduction	<u>3</u>
3.0	Principes	<u>3</u>
4.0	Validation des procédés de nettoyage	<u>5</u>
5.0	Équipement et personnel	<u>6</u>
6.0	Considérations microbiologiques	<u>6</u>
7.0	Documentation	<u>7</u>
8.0	Méthodes d'analyse	<u>7</u>
9.0	Échantillonnage, rinçage, échantillons de rinçage et détergents	<u>8</u>
10.0	Établissement de limites	<u>10</u>
11.0	Conclusion	<u>11</u>
12.0	Références	<u>11</u>
	Membres du comité des BPF	<u>12</u>

1.0 Portée

Le présent document traite de certaines questions et de certains aspects propres à la validation des procédés de nettoyage pour l'équipement à utiliser dans la fabrication de produits pharmaceutiques, radiopharmaceutiques et biologiques. Ce document a pour but d'assurer l'uniformité et la cohérence des procédures d'inspection appliquées aux procédés de nettoyage de l'équipement.

Les principes énoncés dans les directives internationales ont été pris en considération lors de la rédaction de ce document.

Ce document traite de la validation des procédés de nettoyage de l'équipement pour l'élimination des contaminants associés aux produits précédents, aux résidus d'agents de nettoyage, ainsi que pour le contrôle des contaminants microbiens potentiels.

2.0 Introduction

Ce document fournit des conseils sur des questions liées à la validation des procédés de nettoyage. Il s'agit d'un secteur de la fabrication des produits pharmaceutiques, biologiques et radiopharmaceutiques qui a été reconnu comme important aussi bien par l'Inspectorat que par l'industrie pharmaceutique. Cette directive vise à orienter les inspecteurs, les évaluateurs et l'industrie quant à l'examen de ces différentes questions. L'information fournie devrait faciliter la conformité au Titre 2 de la Partie C du Règlement sur les aliments et drogues.

Les recommandations contenues dans cette directive ne doivent pas être considérées comme des exigences à observer obligatoirement en toute circonstance. L'information concernant les limites à respecter dans des conditions données et le nombre de lots à utiliser dans les études de validation des procédés de nettoyage n'est fournie que pour guider le lecteur. Les inspecteurs, les évaluateurs et l'industrie peuvent prendre en considération d'autres limites si elles sont étayées par des données scientifiques valables.

3.0 Principes

- 3.1 La validation des procédés de nettoyage a pour objectif de vérifier si ces procédés permettent d'éliminer efficacement les résidus de produits, les produits de dégradation, les excipients et/ou les agents de nettoyage, de manière à ce que la surveillance par analyses en laboratoire puisse être réduite au minimum au cours de la phase de routine. En outre, on doit s'assurer qu'il n'y a aucun risque de contamination croisée entre les ingrédients actifs.
- 3.2 Les procédés de nettoyage doivent respecter rigoureusement les méthodes établies et validées.

- 3.3 Il faut établir des procédés de nettoyage adéquats pour tout l'équipement venant en contact direct avec le produit et utilisé lors de la fabrication. Il faut également accorder une attention aux parties de l'équipement qui ne sont pas en contact direct avec le produit mais dans lesquelles les produits peuvent se loger, par exemple les joints, les rebords, les arbres rotatifs, les ventilateurs de fours, les éléments de chauffage, etc.
- 3.4 Il faut disposer de méthodes de validation pertinentes pour les procédés de nettoyage de l'équipement destiné à la fabrication de médicaments biologiques à cause de leurs caractéristiques propres (les protéines sont collantes de par leur nature), des exigences de pureté des produits pour administration parentérale, de la complexité de l'équipement et de la vaste gamme de matériaux qui doivent être nettoyés.
- 3.5 Il n'est pas nécessaire de valider chaque procédé de nettoyage s'appliquant à des produits et à des procédés très semblables. À ce sujet, il faut déterminer l'équipement et les surfaces qui sont communs, une matrice englobant tout l'équipement venant en contact direct avec les produits.

Une démarche considérée comme acceptable consiste à choisir une gamme représentative de produits et de procédés semblables, en tenant compte des similitudes au niveau des caractéristiques physiques du produit primaire, de la formulation, du mode d'utilisation par le consommateur et des quantités consommées, de la nature du produit fabriqué précédemment, de l'importance du lot comparativement au produit fabriqué précédemment, de façon à justifier le recours à un programme de validation qui aborde les questions critiques touchant les produits et les procédés choisis. On peut alors effectuer une seule étude de validation fondée sur la pire éventualité, qui tient compte des critères pertinents.

Pour les médicaments biologiques, incluant les vaccins, de tels regroupements peuvent être considérés acceptables pour des produits et/ou équipement(s) similaires, à la condition d'être scientifiquement justifiés. Quelques exemples incluent le nettoyage de fermenteurs de même conception, mais ayant des cuves de capacités différentes lesquels sont utilisés pour un même type de protéines recombinantes exprimées dans la même lignée cellulaire de rongeur et cultivées dans des milieux de croissance très apparentés; l'utilisation d'un vaccin polyvalent lors de la validation d'équipement identique ou similaire utilisé aux étapes de formulation (adsorption) et/ou de rétention, pour représenter les antigènes individuels ou d'autres combinaisons de ces derniers. La validation du nettoyage des fermenteurs devrait être effectuée en fonction du pathogène spécifique.

4.0 Validation des procédés de nettoyage

- 4.1 De façon générale, jusqu'à ce que la validation des procédés de nettoyage soit complétée, l'équipement venant en contact direct avec les produits devrait être dédié à un seul produit.
- 4.2 Dans un établissement multi-produits, l'effort associé à la validation des procédés de nettoyage d'une pièce d'équipement exposée à un produit et le coût que représenterait le fait de consacrer en permanence cet équipement à un seul produit devrait être considéré.
- 4.3 La validation des procédés de nettoyage de l'équipement peut se faire simultanément pendant les étapes de la production, durant la phase de développement et de la fabrication clinique. Il faut poursuivre les programmes de validation jusqu'à la production à l'échelle commerciale.
- 4.4 Il n'est généralement pas considéré comme acceptable de procéder à des analyses jusqu'à l'obtention du degré voulu de propreté. On entend par là le fait de nettoyer, d'échantillonner, d'analyser et de répéter ces étapes jusqu'à ce que la limite acceptable de résidus soit obtenue. Lorsqu'il existe un procédé de nettoyage validé pour un système ou une pièce d'équipement, on ne doit pas recourir à ce type de ré-échantillonnage.
- 4.5 On peut envisager de remplacer certaines substances, lorsqu'elles sont toxiques ou dangereuses, par des produits qui simulent leurs propriétés physicochimiques.
- 4.6 Les matières premières venant de différents fournisseurs peuvent avoir des propriétés physiques et des profils d'impureté différents. Au moment d'élaborer des procédés de nettoyage, il faut prendre ces différences en considération, car les matières premières peuvent se comporter différemment.
- 4.7 Il faut vérifier tous les paramètres pertinents pour faire en sorte que le procédé de nettoyage, dans son application ultime, est bien validé. Par conséquent, si le nettoyage exige des températures critiques, ces températures doivent être vérifiées. Il faut également vérifier le type et la quantité de tout agent chimique ajouté. Il faut mesurer, au besoin, les volumes des liquides de lavage et de rinçage, et vérifier les mesures de vitesse des liquides.
- 4.8 Si l'on a recours à des méthodes automatisées (p. ex. le système de nettoyage sur place, ou "CIP"), il faut songer à surveiller les points de contrôle critiques et les paramètres au moyen de détecteurs ou de signaux d'alerte, pour assurer un contrôle rigoureux des procédés.
- 4.9 La validation des procédés de nettoyage devrait être fondée sur un scénario de la pire éventualité, qui comprendrait les éléments suivants :
 - (i) mise à l'épreuve du procédé de nettoyage servant à démontrer que la souillure testée peut être enlevée en quantité suffisante ou démonstration de l'élimination (mesurée en log) pour attester que le procédé de nettoyage élimine effectivement le résidu au niveau requis et,

(ii) utilisation de paramètres de nettoyage restrictifs, par exemple par une surcharge de contaminants, un séchage excessif des surfaces de l'équipement, une concentration minimale des agents de nettoyage et/ou un temps de contact minimum des détergents.

- 4.10 Au moins trois (3) applications consécutives réussies du procédé de nettoyage devraient être effectuées pour que la méthode soit validée.

5.0 Équipement et personnel

- 5.1 Tout l'équipement utilisé pour la fabrication devrait être spécifiquement conçu pour faciliter le nettoyage et permettre une inspection visuelle. Dans la mesure du possible, les surfaces de l'équipement devraient être lisses et faites de matériaux non réactifs.
- 5.2 Les zones critiques, c'est-à-dire celles qui sont le plus difficiles à nettoyer, devraient être identifiées, en particulier dans les gros équipements pour lesquels des procédés semi-automatiques ou complètement automatiques de nettoyage sur place sont utilisés.
- 5.3 De l'équipement dédié devrait être utilisé pour les produits difficiles à enlever (p. ex. résidus goudronneux ou gommeux dans la fabrication de produits en vrac), pour l'équipement difficile à nettoyer (p. ex. sacs pour les séchoirs à lit fluidisé), ou pour les produits dangereux (p. ex. produits biologiques ou produits très puissants qui peuvent être difficiles à détecter lorsque les concentrations sont inférieures à la limite acceptable).
- 5.4 Dans un procédé en vrac, en particulier pour les produits chimiques très puissants comme certains stéroïdes, la question de sous-produits doit être prise en considération lorsque l'équipement n'est pas dédié.
- 5.5 Il est difficile de valider une méthode de nettoyage manuel, c'est-à-dire une méthode qui par définition est variable. Les opérateurs qui effectuent un nettoyage manuel devraient donc être bien formés, évalués et faire l'objet d'une supervision périodique.

6.0 Considérations microbiologiques

- 6.1 Que l'on utilise ou non des systèmes de nettoyage sur place pour l'équipement utilisé dans la production, il faut tenir compte des aspects microbiologiques associés au nettoyage. Il s'agit surtout de mesures préventives plutôt que de l'élimination de contaminants une fois le matériel contaminé.
- 6.2 Des documents devraient attester que le nettoyage de routine et l'entreposage de l'équipement ne permettent pas la prolifération microbienne. Par exemple, l'équipement devrait être séché avant d'être entreposé et en aucun cas, on ne devrait laisser de l'eau stagnante dans l'équipement après le nettoyage. Il faut établir des délais pour l'entreposage de l'équipement

sale, entre la fin de la production et le début du nettoyage de même que pour l'entreposage de l'équipement propre.

- 6.3 Il importe de contrôler la charge biologique par un nettoyage et un entreposage adéquats de l'équipement afin de s'assurer que la stérilisation ou le nettoyage subséquent puissent garantir la stérilité. Cette mesure est particulièrement importante du point de vue du contrôle des pyrogènes pour les procédés stériles étant donné que les méthodes de stérilisation de l'équipement peuvent ne pas permettre une inactivation importante ou l'élimination des pyrogènes.

7.0 Documentation

- 7.1 La (les) méthode (s) détaillée (s) de nettoyage doit (vent) être décrite (s) dans les PON.
- 7.2 Un protocole de validation des procédés de nettoyage devrait décrire la technique utilisée pour valider le procédé de nettoyage. On devrait y retrouver entre autres informations: une description de l'équipement utilisé; l'intervalle entre la fin de la production et le début du nettoyage; les méthodes de nettoyage utilisées pour chaque produit, chaque procédé de fabrication ou chaque pièce d'équipement; les méthodes d'échantillonnage accompagnées de justifications; les méthodes d'analyse incluant la limite de détection et la limite de quantification; les critères d'acceptation avec les justifications et les conditions de revalidation.
- 7.3 L'importance de la documentation nécessaire pour l'exécution des diverses étapes ou méthodes de nettoyage peut varier selon la complexité du système et des procédés de nettoyage.
- 7.4 Lorsqu'on doit utiliser des méthodes de nettoyage plus complexes, il importe de décrire les étapes critiques de nettoyage. Ainsi, certains renseignements sur l'appareil lui-même devraient être consignés, notamment le nom de l'opérateur, la date à laquelle le nettoyage a été effectué, le produit précédent. Toutefois, pour des opérations de nettoyage relativement simples, il peut simplement suffire d'indiquer que le nettoyage général a été effectué.
- 7.5 D'autres facteurs tels que les nettoyages antérieurs, les concentrations de résidus trouvés après le nettoyage et la variabilité des résultats des tests peuvent également déterminer la quantité de renseignements à consigner. Par exemple, lorsque des concentrations variables de résidus sont détectés après le nettoyage, en particulier dans le cas où l'on utilise un procédé jugé acceptable, il faut déterminer l'efficacité du procédé et la performance de l'opérateur. Il faut effectuer les évaluations adéquates et lorsque la performance de l'opérateur semble inadéquate, une documentation (guide) et une formation plus importantes peuvent être indiquées.

8.0 Méthodes d'analyse

- 8.1 Les méthodes d'analyse utilisées pour détecter les résidus ou les contaminants devraient être spécifiques pour la substance ou la classe de substances à analyser (p. ex. résidus de produits, résidus de détergent et/ou endotoxine) et être validées avant que l'étude de validation des procédés de nettoyage ne soit effectuée.
- 8.2 La spécificité et la sensibilité des méthodes d'analyse devraient être établies. Si des concentrations de contaminants ou de résidus ne sont pas détectées, cela ne signifie pas qu'il n'y a pas de contaminants résiduels après le nettoyage. Cela veut simplement dire que des concentrations de contaminants supérieures au seuil de sensibilité ou à la limite de détection de la méthode d'analyse ne sont pas présentes dans l'échantillon.
- 8.3 Dans le cas des médicaments biologiques, l'utilisation d'épreuves spécifiques au produit, comme des dosages immunologiques pour contrôler la présence de résidus de produit biologique peut ne pas suffire. De fait, un résultat négatif pourrait être attribuable à la dénaturation des épitopes protéiniques. Pour la détection des résidus de protéines, des épreuves spécifiques au produit pourront être utilisées, en plus de la méthode du carbone organique total ("TOC").
- 8.4 La méthode d'analyse et le pourcentage de récupération de contaminants devraient faire l'objet d'un examen de même que les méthodes d'échantillonnage utilisées (voir ci-dessous). Ceci dans le but de démontrer que des contaminants peuvent être récupérés de la surface de l'équipement et pour indiquer le degré de récupération de même que la régularité avec laquelle les contaminants sont récupérés. Ces mesures sont nécessaires avant qu'on ne puisse émettre quelques conclusions que ce soit à partir des résultats obtenus. Un résultat négatif peut également être attribuable à une mauvaise technique d'échantillonnage.

9.0 Échantillonnage, rinçage, échantillons de rinçage et détergents

- 9.1 Il existe deux types d'échantillonnages jugés acceptables: l'échantillonnage direct de la surface (écouvillonnage) et l'échantillonnage indirect (utilisation de solutions de rinçage). L'idéal consiste généralement à associer les deux méthodes, particulièrement dans le cas où certaines pièces d'équipement ne sont pas assez accessibles pour permettre un échantillonnage direct des surfaces.
- 9.2 Échantillonnage direct des surfaces
 - (i) Les zones les plus difficiles à nettoyer et qui sont raisonnablement accessibles peuvent être évaluées au moyen de la méthode d'échantillonnage direct, ce qui permettra d'établir un niveau de contamination ou de résidus par aire de surface. De plus, les résidus qui sont « bien asséchés » ou sont insolubles peuvent être échantillonnés par élimination physique.

(ii) Il faut déterminer l'acceptabilité du matériel utilisé pour l'échantillonnage et du milieu d'échantillonnage. Le choix du matériel d'échantillonnage influera sur la capacité à récupérer un échantillon de façon précise. Il importe de veiller à ce que le milieu d'échantillonnage et le solvant (utilisé pour l'extraction du contaminant) soient adéquats et faciles d'utilisation.

9.3 Échantillons de rinçage

(i) Les échantillons de rinçage permettent d'échantillonner une grande surface de même que des systèmes inaccessibles ou des systèmes qui ne peuvent être démontés de routine. Il faut toutefois tenir compte du fait que le résidu ou le contaminant peut être insoluble ou dissimulé dans l'équipement.

(ii) Le résidu ou le contaminant doit pouvoir être détecté directement dans le solvant lorsqu'on utilise des échantillons de rinçage pour valider le procédé de nettoyage.

9.4 Des tests indirects comme des tests de conductivité peuvent être d'une certaine utilité pour la surveillance de routine une fois qu'un procédé de nettoyage a été validé. Cela pourrait

s'appliquer aux réacteurs, centrifugeuses ou aux tuyaux entre de grosses pièces d'équipement qui font l'objet d'un échantillonnage uniquement à l'aide de solutions de rinçage.

9.5 Si l'on utilise une méthode placebo pour valider le procédé de nettoyage, il faut alors l'utiliser de concert avec des échantillons de rinçage et/ou d'écouvillonnage. Il est difficile de garantir que le contaminant sera dispersé uniformément dans tout le système ou qu'il sera éliminé de la surface de l'équipement de façon uniforme. En outre, si le contaminant ou le résidu est formé de particules assez grosses, il peut ne pas être dispersé uniformément dans le placebo. Enfin, la puissance analytique de l'épreuve peut être grandement réduite si le contaminant est dilué.

9.6 Il importe de procéder à une inspection visuelle en plus d'effectuer des analyses afin de s'assurer que le procédé est acceptable.

9.7 Lorsqu'on utilise des détergents pour le nettoyage, leur composition devrait être connue de l'utilisateur et leur élimination démontrée.

9.8 Les détergents devraient être facilement éliminés étant utilisés pour faciliter le nettoyage. Des limites acceptables devraient être établies pour les résidus de détergent après le nettoyage. La possibilité que des produits de dégradation des détergents soient présents devrait également être envisagée lorsqu'on valide les méthodes de nettoyage.

9.9 Lors de la fabrication de produits stériles, l'eau pour injection devrait être utilisée lors du dernier rinçage de l'équipement venant en contact direct avec le produit.

- 9.10 Dans le cas de produits non stériles, l'utilisation d'eau purifiée lors du dernier rinçage est jugée acceptable pour l'équipement venant en contact direct avec le produit.

REMARQUE :

À cause des concentrations variables de résidus organiques et inorganiques de même que de chlore dans l'eau du robinet, celle-ci ne devrait pas être utilisée pour le dernier rinçage de tout équipement venant en contact direct avec des produits.

10.0 Établissement de limites

- 10.1 Les raisons invoquées par le fabricant pour choisir les limites de résidus de produits doivent être logiques et tenir compte des produits en cause et de leur dose thérapeutique. Les limites doivent être pratiques, accessibles et vérifiables.
- 10.2 Lorsqu'on établit les limites de résidus, il n'est pas nécessairement indiqué de se concentrer seulement sur le réactif principal, car les sous-produits/variations chimiques (produits de décomposition active) peuvent être plus difficiles à éliminer. Dans certaines circonstances, il faut effectuer une chromatographie en couche mince en plus des analyses chimiques.
- 10.3 Différentes approches pour fixer des limites peuvent être retenues: (1) adopter pour tous les produits des méthodes de validation des procédés de nettoyage spécifiques au produit; (2) regrouper les produits par famille et choisir le produit de pire éventualité; (3) regrouper les produits selon le risque (p. ex. produits fortement solubles, produits de force semblable, produits très toxiques ou produits difficiles à détecter); (4) autoriser seulement une certaine proportion de contamination du produit précédent; (5) définir des facteurs de sécurité différents pour différentes formes posologiques.
- 10.4 La contamination par des résidus de produits doit répondre à des critères définis, par exemple le plus rigoureux parmi les suivants (i, ii, iii):
- (i) pas plus de 0,1 % de la dose thérapeutique normale de tout produit ne peut être présent dans la dose quotidienne maximale du produit suivant;
 - (ii) pas plus de 10 ppm de tout produit ne peut être présent dans un autre produit;
 - (iii) aucune quantité de résidu ne doit être visible sur l'équipement une fois que le nettoyage a été effectué. Des études par ajouts dosés doivent déterminer la concentration à laquelle la plupart des ingrédients actifs sont visibles.

(iv) en ce qui concerne certains allergènes, pénicillines, cephalosporines ou stéroïdes puissants et cytotoxiques, les limites doivent être inférieures au seuil de détection des meilleures méthodes d'analyse existantes. En pratique, cela peut vouloir dire qu'il faut utiliser des installations dédiées à ces produits.

REMARQUE :

Des limites proposées par des représentants de l'industrie, dans la littérature ou dans des communications, incluent des niveaux de détection analytique de 10 ppm, des niveaux d'activité biologique de 1/1000 de la dose thérapeutique normale et des niveaux organoleptiques correspondant à l'absence de résidus visibles.

L'Agence de Protection de l'Environnement et les toxicologues suggèrent qu'un niveau acceptable de matériel toxique peut correspondre à une concentration de produits toxiques équivalant à au plus 1/1000 de la dose toxique ou se situant entre 1/100 et 1/1000 de la quantité reconnue comme n'ayant aucun effet biologique nocif sur le système animal le plus sensible connu, p. ex. sans effet.

11.0 Conclusion

Le programme de validation du nettoyage doit comporter des procédés de nettoyage détaillés, un bon programme de formation, un protocole de validation, des méthodes d'analyses chimiques et microbiologiques validées, un programme de contrôle des changements, un rapport final et les vérifications nécessaires pour assurer la conformité.

12.0 Références

1. FDA, Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, 1993.
2. Pharmaceutical Inspection Convention Draft Document, Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation and Cleaning Validation, 1998.

Membres du comité des BPF

Name	Title / Office / Bureau	Location
Riaz Akhtar	Inspecteur des médicaments, Région de Atlantique	Moncton, (N.B.)
Benoit Binette, Sec.	Inspecteur des médicaments, Région de Québec, BCAL	Longueuil, (Qué.)
Jack Basarke	Responsable de sujet des accords de reconnaissance mutuelle, BCAL*	Scarborough, (Ont.)
Lauraine Begin	Agent, Bureau de la politique et de la coodination, BPC	Ottawa, (Ont.)
Larry Young	Inspecteur des médicaments, Région du Ouest, BCE	Burnaby, (B.C.)
Cara Murray	Inspecteur des médicaments, Région de l'Ontario, BCAL	Scarborough, (Ont.)
Raymond Giroux	Inspecteur des médicaments, Région de Québec, BCAL	Longueuil, (Qué.)
Sandra Decoste	Inspecteur des médicaments, Région de l'Atlantique, BCAL	Darhmouth (N.É.)
Jean Saint-Pierre	Agent de conformité, OCPC, BCAL	Ottawa (Ont.)
Sultan Ghani	Gestionnaire, Division de la qualité pharmaceutique, BÉP**	Ottawa, (Ont.)
Daryl Krepps	Conseillère sénior en réglementation, BPBR***	Ottawa (Ont.)
Rick Brown	Inspecteur des médicaments, Région du centre, BCAL	Winnipeg (Man.)
France Dansereau, Co-présidente	Chef, Unité des BPF, OCPC, BCAL	Ottawa (Ont.)
Stephane Taillefer	Inspecteur des médicaments, Région du Québec, OCPC, BCAL	Longueuil (Qué.)
Rod Neske	Inspecteur des médicaments, Région du Ouest	Burnaby, (B.C.)
François Chevalier	Spécialiste des BPF, OCPC, BCAL*	Ottawa (Ont.)
Yolande Larose	Biologiste-reviseur, BPBR***	Ottawa, (Ont.)
Taras Gedz	Évaluateur principal, BEP**	Ottawa, (Ont.)

* Bureau de la conformité et d'application de la loi maintenant l'Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments (IDGPSA).

** Bureau de l'évaluation pharmaceutique fait maintenant partie de la Direction des produits thérapeutiques (DPT).

*** Bureau des produits biologiques et radiopharmaceutiques maintenant la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG).

ANNEXE 4

Tableau « équipement - produits »

PRODUITS DES LOCAUX D ₁ et D ₂	PRINCIPE ACTIF	
	Solubilité dans l'eau (selon Pharmacopée Européenne)	Toxicité (dose quotidienne maximale) selon VIDAL
Produit A Principe actif : a	Peu soluble	100 mg
Produit B Principe actif : b	Assez soluble	Ad : 1500 mg Enf : 360mg
Produit C Principe actif : c	Facilement soluble	1600 mg
Produit D Principe actif : d	Facilement soluble	Ad : 60 mg Enf : 20 mg
Produit E Principe actif : e	Très soluble	1500 mg
Produit F 200 mg Principe actif : f	<u>Pratiquement insoluble</u>	1600 mg
Produit F 400 mg Principe actif : f	<u>Pratiquement insoluble</u>	800 mg
Produit G Principe actif : g	Très soluble	500 à 1000 mg
Produit H Principe actif : h	Peu soluble	1000 mg
Produit I Principe actif : i	Peu soluble	1600 mg
Produit J Principe actif : j	Facilement soluble	1126.8
Produit K Principe actif : k	Facilement soluble	Ad : 3000 mg Enf : 1000mg
Produit L Principe actif : l	Facilement soluble	Ad : 9 mg Enf : 4,5 mg
Produit M Principe actif : m	Peu soluble	Ad : 270 mg Enf : 90 mg
Produit N Principe actif : n	Facilement soluble	200 mg

Produit O 200 mg Principe actif : o	Peu soluble	200 mg
Produit O 400 mg Principe actif : o	Peu soluble	400 mg
Produit P 50 mg Principe actif : p	<u>Pratiquement insoluble</u>	250 mg
Produit P 100 mg Principe actif : p	<u>Pratiquement insoluble</u>	100 à 1200 mg
Produit P 200 mg Principe actif : p	<u>Pratiquement insoluble</u>	600 à 1200 mg
Produit P 400 mg Principe actif : p	<u>Pratiquement insoluble</u>	100 à 1200 mg
Produit Q Principe actif : q ₁ q ₂	Très soluble Pratiquement insoluble	600 mg 60 mg
Produit R Principe actif : r	Très soluble	300 mg
Produit S 10 mg Principe actif : s	<u>Insoluble</u>	30 mg
Produit S 20 mg Principe actif : s	<u>Insoluble</u>	60 à 120 mg
Produit T Principe actif : t	Facilement soluble	10 mg

ANNEXE 5

*Indications de solubilité exprimées en volumes approximatifs d'eau en millilitre par gramme de substance pour une température de 15°C à 25°C (Pharmacopée Européenne)
(Pharmacopée Européenne, 4^{ème} édition, chapitre 1.3 - caractères)*

Termes descriptifs	Volumes approximatifs d'eau en millilitre par gramme de substance
Très soluble	inférieur à 1
Facilement soluble	de 1 à 10
Soluble	de 10 à 30
Assez soluble	de 30 à 100
Peu soluble	de 100 à 1000
Très peu soluble	de 1000 à 10000
Pratiquement insoluble	plus de 10000

ANNEXE 6A

FICHE DE PRELEVEMENT DES EQUIPEMENTS

SALLE D 1 et D2	
Nom du produit nettoyé : ...	Taille du lot suivant (en kg) : ...
Numéro de lot du produit nettoyé : ...	

Recherche de : ...

MATERIEL	Prélèvement	Date de prélèvement	Date d'analyse	Visa de l'opérateur	Quantité en mg de produit retrouvé sur l'écouvillon	Quantité en mg de produit pour le sous- ensemble de l'équipement
Tamiseur Ceram- Diosna						
Trémie S = cm ²	100 cm ²					
Vis S = cm ²	100 cm ²					
Grille S = cm ²	100 cm ²					
Mélangeur Granulateur						
Cuve S = cm ²	100 cm ²					
Hélice S = cm ²	100 cm ²					
Sécheur						
Cuve S = cm ²	100 cm ²					
Tamis S = cm ²	100 cm ²					
.....						

ANNEXE 6B

FICHE DE PRELEVEMENT DES SURFACES GENERALES

SALLE D 1 et D2	
Nom du produit nettoyé : ...	Taille du lot suivant (en kg) : ...
Numéro de lot du produit nettoyé :...	

Recherche de : ...

MATERIEL	Prélèvement	Date de prélèvement	Date d'analyse	Visa de l'opérateur	Quantité en mg de produit retrouvé sur l'écouvillon	Quantité en mg de produit pour le sous- ensemble de l'équipement
Salle Diosna						
Mur du fond S = cm ²	100 cm ²					
Grille de reprise d'air S = cm ²	100 cm ²					
Plafond S = cm ²	100 cm ²					
Sol S = cm ²	100 cm ²					
Laverie						
Mur du fond S = cm ²	100 cm ²					
.....						

ANNEXE 7

Calcul des critères de dose et de 10 ppm

Produit	d _A (mg)	D _B	U _B	S (cm ²)		Critère de dose (mg/ 100 cm ²)		Critère de 10 ppm (mg/ 100 cm ²)	
				E	SG	E	SG	E	SG
F 200 mg	1200	6	221538	117565	991517	38	4,5	1,2	0,15
P 400 mg	1600					51	6,0		
S 20 mg	120					3,8	0,5		

d_A (mg) = quantité de principe actif dans la dose thérapeutique minimale journalière
(cf annexe 4)

Le produit B est déterminé en choisissant parmi tous les produits fabriqués dans les locaux D₁ et D₂, le produit à posologie journalière la plus forte. D'après le tableau en annexe 4, c'est le produit K (3000 mg par jour).

D_B = nombre maximal d'unités de prise de B par jour de traitement (6 prises par jour d'après le Vidal)

U_B = nombre d'unités de prise dans le lot du produit B

→ T = taille du lot B = 144 kg (données de production)

→ poids d'un comprimé = 650 mg (données d'après le dossier d'AMM)

$$\text{Soit } U_B = \frac{144 \cdot 10^6}{650} = 221538$$

S (cm²) : somme des surfaces des équipements (E) ou des surfaces générales (SG)
Exemple d'un calcul de critère de dose :

Critère de dose du produit F 200 mg (Cf chap.3.2.3.3):

- pour les équipements :

$$0.001 \times \frac{d_A \times U_B}{D_B \times S} = 0.001 \times \frac{1200 \times 221538}{6 \times 117565} = 0,38 \text{ mg/cm}^2$$

$$= 38 \text{ mg/100 cm}^2$$

Calcul du critère de 10 ppm pour les équipements : (Cf chap 3.2.3.4)

$$10 \times \frac{T}{S} = 10 \times \frac{144}{117565} = 0,012 \text{ mg/cm}^2 = 1,2 \text{ mg/ 100 cm}^2$$



DEMANDE D'IMPRIMATUR



DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par Laurence CONTE

Sujet :

Validation des procédés de nettoyage.
Application à un cas concret dans
l'industrie pharmaceutique

Jury :

Président : M. Alain NICOLAS, Professeur

Juges : Mme Christine OUDET, Responsable Laboratoire de
Contrôle Qualité, Sanofi-Synthelabo

Mme LESQUOY, Chef de projet Qualité, Université
Henri Poincaré

Vu,

Nancy, le 08 juin 2000

Le Président du Jury

A stylized handwritten signature of M. Alain NICOLAS.

M. Alain NICOLAS,
Professeur

Le Directeur de Thèse

A handwritten signature of Mme Christine OUDET.

Mme Christine OUDET,
Responsable CQL

Vu et approuvé,

Nancy, le 20 mai 2003

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

A handwritten signature of Chantal FINANCE.

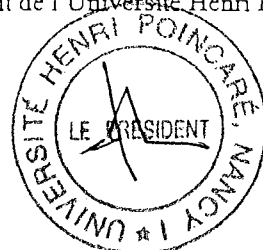
Chantal FINANCE

n° 1660

Vu,

Nancy, le 23 mai 2003

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Claude BURLET

TITRE

Validation des procédés de nettoyage. Application à un cas concret dans l'industrie pharmaceutique.

Thèse soutenue le 27 juin 2003

Par Laurence CONTE

RESUME :

L'industrie pharmaceutique est un secteur d'activité soumis à de nombreuses contraintes réglementaires. Elle doit garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité de ses médicaments en prouvant que leur fabrication s'effectue dans des locaux et des équipements maîtrisés et propres. Un des outils de l'assurance qualité mis en œuvre pour répondre à ces exigences est la validation des procédés de fabrication. Le nettoyage des équipements et des locaux fait partie des opérations déterminantes dans le processus de production d'un produit pharmaceutique. La validation des procédés de nettoyage est une nécessité afin de certifier la propreté des locaux et de prévenir tout risque de contamination croisée.

Cette thèse d'exercice aborde les aspects organisationnels, techniques et légaux de la validation des procédés de nettoyage. Elle traite cette validation dans son ensemble, depuis la stratégie et l'organisation à mettre en place, les prérequis, la définition des critères d'acceptation, les méthodes de prélèvement, jusqu'au choix des méthodes d'analyses. Une application à un cas réel complète les données théoriques et montre la méthodologie entreprise par une industrie pharmaceutique avec les difficultés auxquelles elle s'est confrontée.

MOTS CLES : Qualité - Validation - Nettoyage - Méthodologie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M.NICOLAS. Alain	Chimie analytique	Expérimentale <input type="checkbox"/>
Mme Oudet Christine	Sanofi-Synthélabo	Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 - Sciences fondamentales
~~3~~ - Médicament
 5 - Biologie

2 - Hygiène/Environnement
 4 - Alimentation - Nutrition
~~6~~ - Pratique professionnelle