

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 19

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mépuis Fanny

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 avril 2025

**Adaptation de la stratégie de la validation de nettoyage d'un site injectable
multiproduits selon les nouvelles exigences de l'annexe 15 des Bonnes Pratiques
de Fabrication**

JURY

Présidente : Madame Emilie ALLARD-VANNIER, Pharmacienne, Maître de conférences Pharmacie Galénique,
Université de Tours

Membres :

Madame Katel HERVE AUBERT, Pharmacienne, Maître de conférences en chimie analytique, Université de Tours -
Directrice de Thèse

Madame Marine POISMANS, Pharmacienne, Responsable Assurance Qualité et Affaire Réglementaire chez Ceva

Monsieur Charly RUZE, Chef de projet chez Sanofi Marcy l'étoile

Monsieur Rémy PUGLISI, Chef de projet Data Integrity chez Sanofi Val de Reuil

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER,
M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON
Stéphanie**

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 25/04/2025

L' tudiant

Fanny Mépuis



Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury.

A ma présidente du jury, **Mme ALLARD-VANNIER Emilie**, je vous exprime ma profonde gratitude pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse.

A ma directrice de thèse, **Mme HERVE-AUBERT Katel**, un immense merci pour avoir accepté la direction de cette thèse. Ta précieuse expertise, tes conseils avisés, tes remarques constructives et le temps que tu m'as généreusement consacré ont été d'une aide inestimable tout au long de ce parcours.

A Madame **POISMANS Marine**, merci d'avoir incarné cette première figure d'autorité en entreprise. De m'avoir accueillie, guidée et soutenue comme tu l'as fait. Et merci beaucoup d'avoir pris le temps de relire et de corriger l'entièreté de cette thèse malgré un emploi du temps déjà bien chargé.

A Monsieur **RUZE Charly**, merci d'avoir été un chef aussi bienveillant que formateur. Ton savoir, ta disponibilité et ta patience face à mes innombrables questions ont été une richesse inestimable. Merci pour tout ce que tu m'as appris sur le sujet, pour tes conseils éclairés, tes messages vocaux et bien plus encore.

A Monsieur **PUGLISI Rémy**, je te remercie sincèrement pour ta présence au sein de mon jury et pour le temps que tu as consacré à cette thèse.

A ma famille.

Un immense merci à vous tous pour m'avoir offert une enfance et une jeunesse pleine de joie et qui ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

A vous, mes parents, merci du fond du cœur pour votre soutien indéfectible dans mes choix, qu'ils soient professionnels ou personnels. Vous avez toujours été mon filet de sécurité tout au long de mes études, et pour cela, je vous serai éternellement reconnaissante.

A vous, mes frères, merci d'avoir été présents tout au long de ces années d'études de pharmacie. Votre aide précieuse, que ce soit dans mes projets ou mes cours, a été un véritable soutien.

A Florent.

Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien : ta présence, ton soutien, tes encouragements, et ces instants de joie qui embellissent ma vie. Merci de m'aider à devenir une meilleure version de moi-même, de me faire rire, voyager et partager tant de beaux moments. Merci aussi d'avoir pris le temps de relire ma thèse, de corriger mes fautes et de me prodiguer tes conseils précieux, qui m'ont permis d'aller au bout de cette aventure.

A mon club des 5.

Quentin, Laura, Tifenn, Nicolas, merci d'avoir partagé ces six années de pharmacie à mes côtés. J'ai vécu avec vous des moments inoubliables. Merci pour tout !

Et à toi, **Adriien**, merci pour ces fous rires incontrôlables qui m'ont causé tant de crises !

A mes professeurs.

Merci à tous ceux qui m'ont guidée, inspirée et tant appris au fil des années.

Un merci tout particulier à Madame **MAHEO Karine**, qui a su être présente quand j'en ai eu le plus besoin.

REMERCIEMENTS	5
LISTE FIGURES	7
LISTE TABLEAUX	8
Abréviations.....	9
INTRODUCTION.....	11
PARTIE I : Réglementation Annexe 15 des BPF (1) (2)	12
1 Pré-requis	12
2 Principe.....	12
3 Histoire	12
4 Evolution réglementaire	13
5 Plan directeur de validation.....	15
6 Gestion des risques.....	15
7 Documentation.....	16
8 Qualification	16
9 Validation du processus.....	17
10 Vérification du transport	21
11 Validation du conditionnement.....	21
12 Qualification des utilités	22
13 Validation des méthodes d'analyse	22
14 Validation du nettoyage	22
15 Contrôle des changements	22
Partie 2 : Chapitre 10 de l'annexe 15 des BPF-La Validation du nettoyage.....	23
1 Le principe de la Validation du nettoyage.....	23
2 Validation du nettoyage : principes et objectifs (Paragraphe 10.1)	23
3 Inspection visuelle et méthodes de contrôle en validation du nettoyage (Paragraphe 10.2)	27
4 La validation concourante (Paragraphe 10.3)	28
5 Le niveau d'automatisation (Paragraphe 10.4)	29
6 Les facteurs variables (Paragraphe 10.5)	30
7 Evaluation des critères de toxicité, Acceptation et méthodes analytiques pour les équipements et prélèvements (Paragraphe 10.6)	36
8 Critères de sélection des traceurs et gestion des contaminants (Paragraphe 10.7)	50
9 Les Holding Times (Paragraphe 10.8)	54
10 Travail en campagne (Paragraphe 10.9).....	55
11 Sélection et justification du pire cas en validation du nettoyage (Paragraphe 10.10).....	56
12 Paragraphe 10.11 Le plan d'échantillonnage	71

13	Méthodes de prélèvements (Paragraphe 10.12).....	74
14	Gestion des runs de validation : exécution, non conformités et stratégies adaptés (Paragraphe 10.13).....	78
15	Alternatives en cas de nettoyage inadéquat (Paragraphe 10.14).....	79
16	Paragraphe 10.15 Maintien de l'état validé.....	80
Partie 3 Optimisation et Maitrise de la validation du nettoyage : rôles, erreurs à éviter et bonnes pratiques		90
1	Stratégie de gestion de projet	90
2	Les erreur / pièges à éviter et leurs solutions	93
3	Les inspections.....	99
Conclusion.....		108
Pour aller plus loin... ..		109
1	L'Automatisation et l'Intelligence Artificielle (IA)	109
2	Technologies de capteurs avancées et contrôle en temps réel	109
3	Validation à distance et digitalisation.....	109
4	Une Validation plus éco-responsable.....	109
5	Approche QbD et la fiabilisation des recettes de nettoyage	110
6	Evolution des normes et nouvelles méthodes d'évaluation	110
Bibliographie		111

LISTE FIGURES

Figure 1 : Différences entre équipement identique (A) et similaire (B et C)	26
Figure 2 : Influence de la taille de lot sur la contamination résiduelle et l'exposition au patient	43
Figure 3 : Approche 5M pour déterminer les sources de contamination.....	53
Figure 4 : Gestion du temps sale et du temps propre en VN	54
Figure 5 : Schéma illustrant le déroulement des essais en laboratoire pour l'évaluation de la nettoyabilité d'un produit.....	60
Figure 6 : Schéma de sélection des produits WC pour la VN extrait de l'A3P	65
Figure 7 : Processus d'évaluation et de validation du nettoyage lors de l'introduction d'un nouveau produit.....	84
Figure 8 : Processus d'évaluation et de validation du nettoyage lors de l'introduction d'un nouvel équipement	86
Figure 9 : Documents essentiels en validation du nettoyage et inspections réglementaires ..	100

LISTE TABLEAUX

Tableau I : Evolution du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication et de l'annexe 15 entre 1991 et 2019.....	13
Tableau II : Exemple de Calculs surface équipement pour petits matériels.....	32
Tableau III : Cotation des équipements en fonction de leurs caractéristiques critiques	33
Tableau IV : Description de chaque facteur ainsi que leur correspondance pour les calculs de PDE.....	39
Tableau V : Description de chaque facteur de pondération ainsi que leur correspondance pour l'exemple de l'acétonitrile	41
Tableau VI : Comparaison des méthodes spécifiques et non spécifiques en analyse de résidus	48
Tableau VII : Comparaison de la méthode d'échantillonnage par écouvillonnage et par rinçage avec leurs avantages et inconvénients	49
Tableau VIII : Exemple de classification des substances selon leur solubilité dans l'eau en mL/g selon la Pharmacopée Européenne	58
Tableau IX : Cotation de la nettoyabilité des produits basés sur un sondage.....	59
Tableau X : Cotation du risque toxicologique en fonction de la PDE	62
Tableau XI : Index de cotation de l'activité thérapeutique basé sur la méthode des quartiles	63
Tableau XII : Exemple de Matrice de cotation des 4 critères WC et calcul du score de criticité	63
Tableau XIII : Pondération des critères de sélection des produits WC pour le nettoyage	64
Tableau XIV : Exemple matrice de regroupement de produit/équipement/recette.....	67
Tableau XV : Influence de la géométrie des équipements sur le nettoyage	71
Tableau XVI : Plan de prélèvements et d'analyses en fonction des caractéristiques de l'équipement.....	73
Tableau XVII : Méthodes de prélèvements pour l'analyse des contaminants : approches directes et indirects.....	74
Tableau XVIII : Critères de contrôle et méthodes de prélèvement pour la validation du nettoyage.....	77
Tableau XIX : Collecte de données et évaluation du worst case pour l'intégration d'un nouveau produit.....	83
Tableau XX : Processus d'intégration d'un nouvel équipement.....	85
Tableau XXI : Répartition des rôles et responsabilités de chaque service dans la validation du nettoyage.....	91
Tableau XXII : Précisions nécessaires pour une étape de pré-lavage optimale.....	94
Tableau XXIII : Exemple de procédé de nettoyage manuel intégrant les paramètres TACT ..	95
Tableau XXIV : Tests à réaliser en routine selon le type de produit et d'équipement	99

Abréviations

ADE	Acceptable Daily Exposure
ADI	Acceptable Daily Intake
ADR	Analyse De Risques
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité
API	Active Pharmaceutical Ingredients (Substances Actives Pharmaceutiques)
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BW	Body Weight
CA	Critère d'acceptation
CE	Commission Européenne
CHT	Clean Holding Time (Durée de Stockage à l'état propre)
CIP	Clean-In-Place (Nettoyage en place)
COT	Carbone Organique Total
CPG	Chromatographie Phase Gazeuse
CQC	Critères de Qualité Critiques
CS	Critère de Solubilité
CVI	Contrôle Visuel Indirect
DHT	Dirty Holding Time (Délai sale)
DJM	Dose Journalière Maximum
DL50	Dose Létale 50
EMA	Agence Européenne des médicaments
FDA	Food and Drug Administration
FS	Facteur de Sécurité
GMP	Good Manufacturing Practices
HBEL	Health-based Exposure Limits
HPLC	Chromatographie en phase Liquide Haute Performance
ICH	International Council of Harmonisation
LAL	Lysat d'Améboocytes de Limule
LAS	Limite d'Acceptation par Surface
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
LOD	Limot of Detection
LOEL	Lowest Observed Effect Level
LOQ	Limit of quantification
MACO	Maximum Allowable Carry Over (Contamination Croisée Maximum Autorisée)
MaxiDD	Maximum Daily Dose (dose quotidienne maximale du produit suivant en g/j)
miniBS	Minimum Batch Size (Taille de lot minimum du produit suivant en g)
miniTD	Minimum Therapeutic Dose (Dose thérapeutique minimale du produit précédent en mg)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOEL	No Observed Effect Level
OEB	Occupational Exposure Bands
OEL	Occupational Exposure Limit
PCP	Paramètres Critiques de Procédé
PDE	Permitted Daily Exposure (Exposition journalière autorisée)

PDV	Plan Directeur de Validation
PE	Pharmacopée Européenne
PICS/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
Ppm	Parties par million
QbD	Quality by Design
QI	Qualification d'Installation
QO	Qualification Opérationnelle
QP	Qualification de Performance
TACT	Température Action Concentration Temps
TTC	Threshold of Toxicological Concern
UFC	Unités Formant Colonies
VMP	Validation Master Plan
VN	Validation du nettoyage
WC	Worst Case

INTRODUCTION

Le but de cette thèse est d'offrir un accompagnement aux industries pharmaceutiques produisant plusieurs types de produits injectables sur un même site. En réponse aux nouvelles exigences de l'annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), cette thèse propose une **méthodologie** pour **structurer la mise en place de la validation du nettoyage** conformément aux réglementations en vigueur.

Elle vise également à **fournir des conseils pratiques et des solutions** aux difficultés que peuvent rencontrer les équipes sur le terrain.

La **validation du nettoyage** (VN) est un processus complexe et de plus en plus réglementé, **essentiel pour assurer la qualité et la sécurité des médicaments**. La complexité est augmentée sur un site industriel avec de multiples produits injectables, où les surfaces partagées par les différents produits exigent des contrôles de résidus rigoureux pour éviter toute **contamination croisée**. Le respect des nouvelles exigences réglementaires impose non seulement de **démontrer scientifiquement la robustesse des procédés de nettoyage**, mais aussi de s'assurer que chaque étape génère **des surfaces exemptes de contamination résiduelle**. Cette validation permet de garantir que chaque **procédure de nettoyage** est strictement **maîtrisée** et qu'elle atteint les résultats escomptés, en respectant des seuils de contaminations basés sur des **données pharmacologiques et toxicologiques** (PDE – Permitted Daily Exposure). Ces limites sont établies afin de protéger la sécurité des patients en garantissant que le produit B ne contient aucun résidu du produit A **dépassant les critères d'acceptation**, qu'il s'agisse de résidus de principes actifs ou de détergents utilisés lors du nettoyage.

L'approche méthodologique développée dans ce travail permet de mieux appréhender les spécificités d'un environnement de production injectables et de respecter les exigences de l'annexe 15 des BPF en matière de qualification et de validation. Les étapes clés incluent une **analyse de risque** complète pour identifier les contaminants critiques, la **mise en œuvre de méthodes analytiques validées** et adaptées aux critères d'acceptation, et la création de **documents structurés** pour la traçabilité et la conformité des processus.

La validation du nettoyage est hautement **transversale** sur un site industriel car elle implique la collaboration d'acteurs issus de secteurs variés dont l'assurance qualité Qualification Validation et Métrologie, la production, la maintenance, les laboratoires de développement analytique, de contrôle qualité et de contrôle microbiologique. La réussite de cette validation repose donc sur une **organisation méthodique**, une **communication** efficace entre les équipes, et un **suivi** rigoureux des processus de nettoyage dans le respect des réglementations en vigueur.

Ce manuscrit s'articule en trois parties afin d'aborder la validation du nettoyage de manière progressive et approfondie. Dans un **premier temps**, nous aborderons la réglementation en vigueur, avec une **analyse de l'annexe 15 BPF** et ses exigences générales en matière de qualification et validation. La **deuxième partie** détaillera plus spécifiquement le **chapitre 10 de cette annexe**, en décrivant point par point les attentes réglementaires liées à la validation du nettoyage. Enfin, la dernière partie proposera des **solutions pratiques et des recommandations** pour faciliter la mise en œuvre efficace d'une validation du nettoyage conforme aux exigences.

PARTIE I : Réglementation Annexe 15 des BPF (1) (2)

1 Pré-requis

Avant de parler spécifiquement de validation du nettoyage, il est important de prendre connaissance de **l'annexe 15 des BPF** dans son ensemble.

Le 30 mars 2015 à Bruxelles, la Commission Européenne a mis à jour le Tome 4 de l'Eudralex. Ce document **fournit les lignes directrices** pour comprendre et appliquer les principes fondamentaux des BPF pour les médicaments à usage humain et vétérinaire.

2 Principe

« Cette annexe décrit les principes de qualification et de validation applicables aux installations, équipements, utilitaires et procédés utilisés pour la fabrication de médicaments et peut également être utilisée comme orientation facultative supplémentaire pour les substances actives sans introduire d'exigences supplémentaires dans Eudralex Volume 4, Deuxième partie. Les BPF exigent que les fabricants contrôlent les aspects critiques de leurs opérations particulières par le biais de la qualification et de la validation tout au long du cycle de vie du produit et du processus. Toute modification prévue des installations, des équipements, des services publics et des processus, susceptible d'affecter la qualité du produit, doit être formellement documentée et son impact sur le statut validé ou la stratégie de contrôle doit être évalué. Les systèmes informatisés utilisés pour la fabrication de médicaments doivent également être validés conformément aux exigences de l'annexe 11. Les concepts et lignes directrices pertinents présentés dans les ICH (International Council Harmonization) Q8, Q9, Q10 et Q11 doivent également être pris en compte ». (2)

3 Histoire

La notion de validation des procédés de nettoyage trouve son origine dans les exigences réglementaires et les pratiques industrielles visant à garantir la sécurité et la qualité des produits pharmaceutiques. Dès 1963, les réglementations **GMP** (Good Manufacturing Practices) exigeaient que les **équipements** soient maintenus dans un **état propre et ordonné** pour éviter la contamination ou l'altération des médicaments. Ces préoccupations ont été renforcées au fil du temps, notamment par des incidents comme le rappel de produits contaminés en raison de procédés de nettoyage inadéquats.

La validation des procédés de nettoyage est devenue un **domaine d'intérêt majeur** avec l'objectif **d'assurer que les équipements soient nettoyés de manière cohérente et efficace**, selon des spécifications prédéterminées. L'importance de cette démarche a été soulignée par des événements marquants, tels que la contamination croisée entre des substances actives puissantes ou la réutilisation inappropriée de solvants contaminés. Ces incidents ont démontré la nécessité de contrôler rigoureusement les processus de nettoyage, non seulement pour **éliminer les résidus visibles**, mais aussi pour **identifier et réduire les contaminants potentiels** à des niveaux acceptables définis par des données scientifiques.

L'approche adoptée par la **FDA** (Food and Drug Administration) met l'accent sur l'élaboration de **procédures écrites** détaillées, la **validation** des méthodes utilisées pour évaluer le nettoyage et la **documentation** des résultats. Ainsi, cette pratique établit un cadre méthodique et scientifique pour prévenir les risques liés à une contamination croisée et garantir la qualité des médicaments, tout en répondant aux exigences réglementaires et aux attentes de santé publique.

(3)

4 Evolution réglementaire

4.1 Chronologie des événements

Le Tableau I retrace les **principales évolutions du guide européen des BPF** depuis sa première publication en 1991. Il met en évidence les **révisions majeures**, l'ajout d'annexes et la restructuration du guide, ainsi que leur impact sur la réglementation pharmaceutique. Ces changements visent à harmoniser les exigences qualité, à intégrer les avancées en matière de gestion des risques et à aligner les pratiques avec les standards internationaux. (4)

Tableau I : Evolution du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication et de l'annexe 15 entre 1991 et 2019

Année	Contexte/événement influent	Objectifs/Impact
1991 : Premier guide européen des BPF	Ouvrage de référence harmonisé au niveau européen avec les Current Good Manufacturing Practices des Etats Unis	Établir une norme commune pour assurer la qualité, la traçabilité et la sécurité des médicaments fabriqués en Europe.
1996 : Révision et ajout d'annexes	Révision de l'annexe sur les médicaments stériles et ajout de nouvelles annexes (Qualification et Validation, Certification des lots, Bonnes pratiques de fabrication pour les matières premières actives).	Fournir des exigences pour garantir que les processus, équipements et systèmes soient conformes aux normes qualité.
2001 : Première publication officielle de l'annexe 15	L'annexe 15 est officiellement publiée pour détailler les exigences spécifiques en matière de qualification et de validation.	Intégration de directives sur les étapes de qualification des équipements, validation des processus et maîtrise des risques de contamination.
Avant 2005 : Guide structuré en chapitres et annexes	Le guide des BPF était composé de 9 chapitres principaux et d'une vingtaine d'annexes.	Structurer les exigences sur des thèmes clés tels que la gestion de la qualité, la documentation, et la production.
Après 2005 : Restructuration en 2 parties et annexes	La Commission Européenne, en accord avec le Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), restructure le guide en 2 parties.	• Part 1 : 9 chapitres pour la fabrication des produits finis. • Part 2 : 19 chapitres sur la fabrication des matières premières pharmaceutiques actives. • 18 annexes intégrées pour des thèmes spécifiques.
2010 : Introduction de la « Part III »	Restructuration pour inclure une section optionnelle mais recommandée.	La Part III sert de boîte à outils contenant des documents non obligatoires mais utiles pour les pratiques industrielles.
2015 : Révision Majeure de l'annexe 15 par la Commission Européenne (CE)	Intégration des principes de l'ICH Q8 (Conception de la qualité), ICH Q9 (Gestion des risques qualité) et ICH Q10 (Système de qualité pharmaceutique).	• Introduction de l'approche basée sur le cycle de vie. • Gestion des risques qualité appliquée aux processus de validation. • Inclusion de la notion de toxicité via les PDE pour évaluer les résidus de

		nettoyage. • Clarification de l'importance de la documentation et des attentes pour les rapports finaux de validation.
2017 : Alignement avec les BPF PIC/S	Harmonisation des pratiques avec PIC/S.	Renforcer l'harmonisation internationale et garantir une uniformité des pratiques pour la qualification et la validation.

4.2 Éléments clés de 2015

L'instauration de **l'approche basée sur les risques**, de la notion de **toxicité** et de l'importance accrue de la **documentation** découle de plusieurs facteurs clés liés à l'évolution des exigences réglementaires, des technologies et des attentes en matière de sécurité et de qualité dans l'industrie pharmaceutique (5). Voici les raisons principales qui expliquent ces évolutions :

1. L'approche basée sur les risques

- **Complexité croissante des produits et des procédés** : Avec le développement de nouveaux types de médicaments (biologiques, thérapies géniques, nanomédicaments), les processus de fabrication sont devenus plus complexes. Une approche uniforme n'était plus adaptée à cette diversité.
- **Efficacité réglementaire** : L'ICH Q9 (Quality Risk Management) a introduit une méthode standardisée pour identifier, évaluer et maîtriser les risques liés à la fabrication, ce qui permet une utilisation plus ciblée des ressources.
- **Événements historiques** : Les incidents de contamination croisée et de défauts qualité ont montré que certains risques étaient sous-évalués, entraînant des rappels de produits coûteux et des menaces pour la santé publique.
- **Optimisation des ressources** : L'approche basée sur les risques permet de concentrer les efforts sur les zones critiques, améliorant ainsi l'efficacité sans compromettre la qualité.

2. Notion de toxicité

- **Protection accrue des patients** : L'introduction de la notion de toxicité, notamment à travers les limites basées sur les PDE, vise à mieux protéger la santé des patients en prenant en compte l'exposition cumulative aux résidus de fabrication.
- **Incidents marquants** : Des cas de contamination croisée (par exemple, contamination de médicaments par des résidus de pesticides ou de stéroïdes) ont souligné la nécessité d'évaluer la toxicité des résidus, même en petites quantités.
- **Harmonisation internationale** : L'adoption de critères toxicologiques harmonisés (par exemple, PDE et Acceptable Daily Exposure - ADE) vise à aligner les pratiques entre différentes juridictions pour garantir une sécurité uniforme.
- **Technologies analytiques avancées** : Les progrès des méthodes analytiques ont permis de détecter des résidus à des niveaux de plus en plus faibles, justifiant des seuils basés sur des critères toxicologiques.

3. Importance de la documentation

- **Traçabilité renforcée** : Les exigences réglementaires et les audits nécessitent une documentation claire pour garantir que chaque étape du processus est conforme et traçable.

- **Apprentissage organisationnel** : Une documentation robuste permet aux entreprises de tirer des enseignements des validations précédentes et d'améliorer en continu leurs processus.
- **Enquêtes en cas d'incidents** : La documentation sert de base pour identifier la cause des non-conformités ou des défaillances, facilitant les mesures correctives et préventives.
- **Évolution des normes de qualité** : Les BPF modernes insistent sur la transparence et la reproductibilité, ce qui repose sur des dossiers complets et accessibles.
- **Conformité réglementaire** : La documentation valide les processus de nettoyage et de fabrication et constitue une preuve de conformité aux exigences des autorités sanitaires.

5 Plan directeur de validation

Le **Plan Directeur de Validation (PDV)** est un document exigé par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), dès le point 1.4.

Il définit la stratégie globale de qualification et de validation d'un site industriel en identifiant les **systèmes critiques** qui nécessitent d'être qualifiés ou validés (équipements, installations, systèmes informatisés, procédés, etc.). Il permet de **planifier les activités de qualification et de validation en fonction des priorités et des risques identifiés** en définissant les actions à mener sur une période donnée. Le PDV permet **de coordonner et d'optimiser l'utilisation des ressources nécessaires aux qualifications et validations**. Il offre une vue d'ensemble des **activités en cours et futures**, garantissant ainsi la conformité réglementaire du site.

Le PDV est également un outil de pilotage qui permet d'anticiper et de corriger les écarts, d'adapter la stratégie de validation en fonction des évolutions réglementaires et industrielles, et d'assurer une amélioration continue des processus. Il favorise ainsi une approche proactive de la **gestion des risques qualité**, en alignant les exigences réglementaires avec les réalités opérationnelles du site. (6)

6 Gestion des risques

6.1 Les BPF

La **gestion des risques** est un pilier central pour **garantir la sécurité et la qualité des produits pharmaceutiques**. Le point 10.7 de l'annexe 15 des BPF souligne l'importance de démontrer une **maîtrise continue des risques qualité** à chaque étape du processus de fabrication, depuis le développement jusqu'à la production.

Au fur et à mesure que la connaissance et l'expérience du processus s'approfondissent – par les changements, l'optimisation et l'exploitation quotidienne – **l'approche de gestion des risques** doit être **réévaluée** de manière proactive. Cette démarche est cruciale, car une meilleure compréhension des procédés peut à la fois révéler de nouveaux risques et permettre de réduire certains risques précédemment identifiés comme critiques, diminuant ainsi leur niveau de priorité.

Investir dans une évaluation minutieuse des risques dès les premières étapes du projet crée une base solide pour la suite. Cette **anticipation** renforce la sécurité des opérations et facilite le respect des exigences réglementaires, limitant ainsi les besoins d'ajustements en cours de processus.

En somme, une gestion des risques rigoureuse en amont permet d'assurer une gestion efficace et sécurisée des procédés, répondant de manière agile aux enjeux et aux évolutions qui surviennent tout au long de la vie du produit.

6.2 La rédaction

Pour rédiger une analyse de risque **efficace**, **il est conseillé de la réaliser en équipe, en intégrant des collaborateurs** de différents services afin d'obtenir une perspective aussi complète que possible, tenant compte des diverses contraintes et points de vue.

La **méthode d'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)** est une approche appropriée, bien qu'il soit souvent judicieux de l'adapter en **omettant la "défectabilité"**, qui ne représente pas ici un paramètre pertinent. En effet, l'objectif n'est pas de repérer des zones critiques pour y détecter des défauts, mais plutôt de **cibler les endroits susceptibles de présenter une variabilité des paramètres critiques**. On **cherche à anticiper où des écarts pourraient se produire**, et non à identifier un mode de défaillance classique.

Une fois l'analyse de risque (ADR) réalisée, et les facteurs influençant les paramètres critiques identifiés, un **protocole de validation** doit être rédigé. Ce protocole détaille **les mesures prévues, les contrôles à effectuer, et les résultats attendus pour chaque étape**. Par exemple, il indiquera les emplacements des prélèvements, choisis en fonction de leur potentiel impact sur un paramètre critique.

Ensuite, un **rapport final** est établi, présentant les résultats obtenus, les éventuels écarts rencontrés, et une conclusion sur l'efficacité des mesures de contrôle appliquées. (6)

7 Documentation

La suite de l'annexe 15 souligne l'importance d'une **documentation rigoureuse** pour garantir la maîtrise du cycle de vie d'un produit pharmaceutique. Tous les documents produits lors des étapes de qualification et de validation doivent être **approuvés** par le personnel qualifié et clairement intégrés dans le système qualité.

Dans les projets de validation complexes, il est essentiel de **définir la relation** entre les différents documents afin de structurer efficacement les protocoles de validation, qui doivent préciser les paramètres et critères d'acceptation associés. En cas d'utilisation de documents ou de protocoles de validation fournis par des tiers, ceux-ci doivent être adaptés aux exigences du site et vérifiés pour leur conformité avant approbation.

Par ailleurs, **toute modification ou écart aux critères d'acceptation durant l'exécution doit être documenté, justifié scientifiquement, et évalué pour son impact potentiel**. Les résultats sont ensuite comparés aux critères d'acceptation dans le rapport final, qui doit présenter des recommandations finales. Une autorisation formelle est exigée avant de passer aux étapes suivantes de qualification, garantissant ainsi la cohérence et la continuité du processus de validation.

8 Qualification

Le troisième chapitre de l'annexe 15 des BPF souligne que **la qualification des équipements, installations, utilitaires et systèmes** doit couvrir toutes les étapes de leur cycle de vie, depuis l'élaboration du cahier des charges jusqu'à leur dernière utilisation. Ce processus vise à garantir une maîtrise complète de l'équipement en établissant sa conformité aux spécifications et son aptitude à fonctionner conformément aux exigences.

La **qualification** se décompose en plusieurs étapes, dont la qualification d'installation (QI), la qualification opérationnelle (QO) et la qualification de performance (QP). Ces étapes **doivent être réalisées avant toute validation**, assurant ainsi que les équipements fonctionnent de manière fiable et constante pour répondre aux standards de qualité.

9 Validation du processus

9.1 Général

Les exigences de validation des processus de l'annexe 15 des BPF s'appliquent à toutes les formes pharmaceutiques et couvrent **la validation initiale, les modifications, les transferts de sites, et la vérification continue des processus**. Elles nécessitent un processus de développement robuste et imposent que la validation soit soutenue par les directives actuelles de l'Agence Européenne des médicaments (EMA), tout au long du cycle de vie du produit.

Quatre approches sont possibles, la validation **simultanée**, la validation **traditionnelle**, la validation par **vérification continue** et l'approche **hybride**.

La validation des procédés de fabrication associés aux nouveaux produits doit couvrir **l'ensemble des dosages et des sites de production**, tandis que pour les transferts, une approche par regroupement (bracketing¹) est envisageable si elle est justifiée.

Le processus de fabrication doit se conformer aux normes d'autorisation de mise sur le marché, et les attributs et paramètres critiques de qualité doivent être clairement documentés.

Les **équipements** doivent être **qualifiés**, les **méthodes** doivent être **validées**, et le **personnel** doit être **qualifié et formé** afin d'assurer la conformité des lots de validation aux BPF et aux critères de validation définis.

9.2 Validation simultanée des processus

La **validation simultanée** est une approche de validation où les lots produits lors de la phase de validation **sont mis sur le marché immédiatement**, au lieu d'attendre la finalisation de la validation complète du processus avant de commercialiser le produit. Cette méthode est utilisée lorsque la demande pour un produit est élevée ou dans des cas où il n'est pas possible de produire des lots uniquement à des fins de validation, comme pour des produits coûteux ou rares.

9.2.1 Principe de la validation simultanée

1. **Critères d'acceptation prédéfinis** : Les lots doivent respecter des critères de validation strictement définis, similaires aux exigences pour les lots de validation prospectives, et être conformes aux BPF.
2. **Gestion des risques** : Une analyse de risque approfondie est réalisée avant la production pour évaluer l'impact potentiel d'une non-conformité. Ce type de validation est davantage encadré et justifié pour garantir la sécurité et l'efficacité du produit.
3. **Documentation et supervision** : Toutes les étapes, résultats et déviations sont documentés en temps réel. Des équipes de contrôle qualité et d'assurance qualité doivent approuver chaque lot individuellement.

¹ Le bracketing consiste à tester certains attributs de qualités aux extrêmes les plus bas et le plus élevés, et suppose que les niveaux intermédiaires sont représentés par les valeurs extrêmes.

9.2.2 Avantages et limites

La validation simultanée permet une **commercialisation rapide en cas de besoin**, mais exige une **surveillance rigoureuse et une justification bien documentée**. Elle est acceptée par les autorités réglementaires uniquement si elle respecte les conditions strictes définies par les BPF et une gestion des risques appropriée.

9.3 Validation traditionnelle des processus

Les Bonnes Pratiques de Fabrication, au point 5.18, précisent qu'avec une « approche traditionnelle, un certain nombre de lots du produit fini sont fabriqués dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité. » Cette approche repose sur la **production de plusieurs lots successifs** permettant de démontrer que le procédé est capable de garantir, de manière constante, la qualité souhaitée. Bien qu'aucun nombre de lots ne soit universellement fixé, les BPF soulignent la nécessité de justifier le choix de ce nombre en fonction d'une analyse de risque solide.

9.3.1 Nombre de répétitions à valider

L'annexe 15 des BPF recommande de réaliser au moins **trois fois le procédé complet** lors de la mise en place d'un nouveau processus de fabrication pour démontrer la reproductibilité et la stabilité. Cette règle s'appuie sur une logique simple : si une première exécution est conforme, cela pourrait être dû au hasard ; si la seconde est non conforme, le procédé est instable ; mais avec trois répétitions successives conformes, on commence à établir une répétabilité.

Pour éviter une sélection biaisée des lots, ces trois exécutions doivent être **réalisées de manière consécutive**. Une validation non consécutive pourrait masquer des échecs entre deux résultats conformes, remettant en cause la représentativité et la validité de la validation.

Dans certains cas, par exemple pour **un produit totalement nouveau sans historique de fabrication**, il peut être nécessaire **d'augmenter le nombre de répétitions** (cinq ou plus) pour renforcer la confiance dans le procédé. Cette décision doit être prise sur la base d'une analyse de risques.

Les répétitions du procédé de validation doivent également être **représentatifs des conditions de production normale**. Pour une validation basée sur trois exécutions complètes du procédé :

- Si la production est réalisée en campagne², trois campagnes consécutives sont nécessaires pour valider le processus.
- Si le procédé standard dure une semaine, trois semaines consécutives de validation sont nécessaires.
- Si le procédé dure trois heures, il doit être répété trois fois pour une durée totale de neuf heures.

9.3.2 Libération des lots de validation

Selon les BPF, tant que les lots de validation requis n'ont pas atteint le statut "validé," ils ne peuvent être commercialisés. Toutefois, une fois les lots validés et la conformité démontrée, ils peuvent être libérés, car le procédé est alors considéré comme ayant prouvé sa stabilité et sa reproductibilité.

² Une **campagne** désigne une **série de fabrications successives d'un même produit ou d'une même formulation**, réalisée sur une période donnée, sans nettoyage complet intermédiaire des équipements entre chaque lot.

9.3.3 Protocole de validation

Le protocole de validation constitue un document essentiel pour encadrer et documenter la validation de processus. Conformément aux BPF, ce protocole doit inclure, sans s'y limiter, les éléments suivants :

- **Description du Processus** : Brève description du procédé de fabrication, accompagnée de références au dossier principal de lot associé.
- **Fonctions et Responsabilités** : Définition des rôles et des responsabilités des intervenants dans l'activité de validation, pour garantir la clarté et la traçabilité des opérations.
- **Résumé des Critères de Qualité Critiques (CQC)** : Liste et analyse des critères de qualité critiques, à examiner pour valider la maîtrise de la qualité du produit final.
- **Résumé des Paramètres Critiques de Procédé (PCP) et Limites** : Identification et définition des paramètres critiques du procédé de fabrication, leurs limites et le suivi de leur conformité tout au long de la validation.
- **Résumé d'autres Caractéristiques et Paramètres (Non-Critiques)** : Liste des caractéristiques ou paramètres non critiques à surveiller, accompagnée des raisons de leur inclusion dans le protocole de validation.
- **Liste des Équipements et Installations** : Inventaire des équipements et installations à utiliser, accompagné de leur statut d'étalonnage et de qualification pour s'assurer de leur précision et conformité aux exigences.
- **Méthodes Analytiques et Validation des Méthodes** : Énumération des méthodes analytiques employées et, le cas échéant, preuve de leur validation, pour garantir leur pertinence et fiabilité.
- **Contrôles en Cours de Processus** : Description des contrôles en cours de processus, les critères d'acceptation et la justification pour chaque contrôle, permettant de surveiller la conformité en temps réel.
- **Tests Supplémentaires et Critères d'Acceptation** : Identification des tests additionnels requis, avec des critères d'acceptation spécifiques pour chaque test.
- **Plan d'Échantillonnage et Justification** : Détail du plan d'échantillonnage pour les lots de validation et justification, assurant une couverture représentative des lots.
- **Méthode d'Enregistrement et d'Évaluation des Résultats** : Procédure pour enregistrer et évaluer les résultats des lots, garantissant une traçabilité et une analyse appropriée.
- **Procédure de Libération et Certification des Lots** : Processus de libération des lots validés et critères de certification nécessaires avant leur mise en marché.

Le protocole de validation doit ainsi offrir un cadre exhaustif pour piloter et documenter chaque étape de la validation, en s'assurant que le processus est rigoureusement contrôlé et conforme aux standards de qualité des BPF.

9.4 Vérification en continue des processus

La vérification continue du procédé repose sur une maîtrise approfondie des paramètres critiques du procédé (PCP) et des matières premières, soutenue par des données de développement solides et une approche **Quality by Design (QbD)**.

Grâce à cette démarche, si **tous les paramètres des intrants** sont rigoureusement **contrôlés**, on peut **assurer que le procédé reste dans un état de validation continue**, garantissant la qualité du produit final sans nécessiter de répétitions excessives de validations traditionnelles.

Dans certains cas, une **stratégie QbD poussée**, conforme aux lignes directrices ICH Q8, peut permettre de **limiter le nombre de lots de validation nécessaires**, car le procédé est conçu de manière robuste, fondée sur des données de développement exhaustives. Dans ce cas, **un seul lot pourrait, en théorie**, suffire à démontrer la validité du procédé. Cependant, pour que cela soit acceptable, un **QbD particulièrement rigoureux et documenté est indispensable** afin de prouver que tous les aspects critiques ont été anticipés et maîtrisés.

9.5 Approche hybride

L'approche hybride est particulièrement adaptée lorsque l'on dispose **déjà d'une solide connaissance du produit et d'une compréhension approfondie du procédé**, basée sur des expériences de production antérieures et sur des données historiques fiables. Cette méthode est utile lorsqu'il s'agit de transférer un produit d'une ligne de production à une autre, par exemple pour améliorer l'efficacité ou augmenter la capacité de production.

L'approche hybride **combine des éléments de validation formelle avec une surveillance continue**, en utilisant une matrice pour valider le procédé de fabrication appliqué à différents dosages ou variantes d'un même produit. En pratique, cela signifie qu'au lieu de valider le nettoyage de tous les dosages ou dans toutes les configurations de manière exhaustive, on se **concentre sur les cas extrêmes**, en s'appuyant sur les données recueillies pour démontrer la maîtrise du procédé sur toute la gamme.

Par exemple, supposons que l'on produise un produit en trois dosages : 1 mg, 10 mg, et 100 mg sur une ligne de production (Ligne 1) et que l'on décide de transférer cette production sur une nouvelle ligne (Ligne 2). Si les données de validation du nettoyage montrent que les dosages extrêmes (1 mg et 100 mg) répondent aux critères de validation, on peut raisonnablement supposer que le dosage intermédiaire de 10 mg sera également conforme, étant donné qu'il se situe dans la même fourchette de paramètres critiques de procédé. Dans ce cas, on pourrait valider les extrêmes (1 mg et 100 mg) avec un nombre de lots consécutifs standard (par exemple, trois), tout en appliquant une validation allégée, par exemple avec un seul lot de validation, pour le dosage intermédiaire.

Cette approche permet d'optimiser les efforts de validation tout en maintenant un haut niveau de maîtrise du procédé. Elle est basée sur **une évaluation du risque** et sur des **justifications scientifiques solides**, permettant ainsi de rationaliser les efforts de validation tout en assurant que la qualité du produit reste inchangée lors du transfert ou de l'ajustement du procédé.

9.6 Vérification en continu du procédé tout au long du cycle de vie du produit

Dans les trois approches de validation (traditionnelle, continue, et hybride), les Bonnes Pratiques de Fabrication soulignent l'importance de la **vérification continue du procédé** tout au long du cycle de vie du produit. Cette vérification en continu permet de maintenir un état de validation et de s'assurer que le procédé produit toujours des résultats conformes aux attentes en termes de qualité.

Les BPF demandent que les fabricants :

1. **Surveillent la qualité tout au long du cycle de vie du produit** : Cela signifie que la qualité ne doit pas seulement être validée au démarrage, mais doit être constamment suivie et ajustée en fonction des informations recueillies au fil du temps. Cela implique un suivi régulier de paramètres critiques et de tendances dans le procédé, pour s'assurer de la stabilité et de la performance constante du produit.

2. **Évaluent les tendances du procédé** : Les fabricants doivent non seulement collecter des données, mais aussi les analyser pour identifier les tendances et évaluer la performance. Cela permet de repérer tout écart ou dérive potentielle avant qu'elle n'affecte la qualité finale du produit.
3. **Ajustent la fréquence et l'ampleur des contrôles selon les connaissances accumulées** : Les exigences de vérification en continu doivent être adaptées au fil du temps. Si la maîtrise du procédé et des produits s'améliore, il peut être possible de réduire la fréquence des contrôles, ou, à l'inverse, de les intensifier si des variations inattendues apparaissent.
4. **Respectent un protocole et un rapport documenté** : La vérification continue doit être planifiée dans un protocole, qui spécifie les paramètres à suivre, les méthodes de contrôle et les seuils d'acceptation. Les résultats obtenus sont documentés dans un rapport formel, garantissant ainsi la transparence et la traçabilité des performances du procédé.
5. **Utilisent des outils statistiques si nécessaires** : Les BPF encouragent le recours à des outils d'analyse statistique, ce qui permet d'évaluer la variabilité et la capacité (capacité de maintenir une qualité constante) d'un procédé de manière plus fine. L'analyse statistique aide à définir la variabilité normale et à détecter des changements significatifs dans la performance du procédé.
6. **Appuient l'état de validation avec des vérifications tout au long du cycle de vie du produit** : En utilisant la vérification continue, les fabricants maintiennent un statut de validation actualisé, tel que documenté dans la revue qualité produit. Ce processus permet de prendre en compte les évolutions progressives du procédé ou du produit au fil du temps, en ajustant les protocoles si nécessaire. Cela peut inclure, par exemple, l'élargissement des plans d'échantillonnage ou l'intégration de nouvelles données pour garantir une validation toujours adaptée aux réalités de la production.

En somme, la vérification continue est une approche **dynamique** de validation, **évolutive** et **proactive**, qui assure la qualité constante du produit. Les fabricants peuvent ainsi anticiper les dérives potentielles du procédé, tout en utilisant les connaissances acquises pour optimiser et adapter les exigences de contrôle selon le cycle de vie du produit.

10 Vérification du transport

La vérification du transport garantit que **les produits finis, médicaments expérimentaux, produits en vrac et échantillons sont acheminés dans des conditions conformes aux exigences de qualité établies**, telles que spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ou les spécifications du produit. Cette vérification prend en compte les variations saisonnières et autres facteurs susceptibles d'affecter le produit. Une évaluation des risques est essentielle pour identifier les variables pouvant perturber le transport, comme les retards ou les pannes de dispositifs de surveillance. Enfin, un suivi environnemental continu doit être réalisé pour contrôler toute condition critique durant le transport, sauf justification documentée.

11 Validation du conditionnement

La validation du conditionnement assure que **l'équipement de conditionnement primaire et secondaire**, utilisé pour les produits finis et en vrac, **garantit l'intégrité et la fonctionnalité des emballages**. Les équipements de conditionnement, comme ceux pour les blisters thermoformés, sachets, ou composants stériles, doivent être qualifiés pour minimiser l'impact des variations de paramètres critiques. Cette qualification doit être réalisée en testant les limites minimales et maximales des paramètres clés, comme la température, la vitesse de machine, et la pression de scellage, pour assurer un emballage optimal et sécurisé.

12 Qualification des utilités

La qualification des utilités garantit que les systèmes essentiels pour fabriquer et/ou acheminer **la vapeur, l'eau, l'air et les gaz sont de qualité adéquate après leur installation**. Cette qualification doit suivre les étapes standards, en tenant compte des variations saisonnières et de l'usage prévu de chaque utilité. Une évaluation des risques est également essentielle, notamment pour les utilités en contact direct avec le produit, comme les systèmes de chauffage, ventilation, climatisation, ou en contact indirect via les échangeurs thermiques, afin de minimiser les risques de contamination ou de défaillance.

13 Validation des méthodes d'analyse

La validation des méthodes d'analyse garantit la fiabilité des analyses utilisées lors des qualifications, validations ou nettoyages. Les **méthodes analytiques doivent être validées avec des limites de détection et de quantification adaptées**, conformément aux normes d'EudraLex. En microbiologie, les méthodes d'analyse doivent démontrer que ni le produit ni les agents nettoyants n'inhibent la croissance des micro-organismes, qu'il s'agisse de tests sur le produit lui-même ou sur les surfaces en salle propre, assurant ainsi la précision des contrôles de qualité microbiens.

14 Validation du nettoyage

La parution officielle de la nouvelle Annexe 15 des BPF en octobre 2015 marque un tournant important dans la réglementation, notamment avec l'ajout de 8 nouveaux paragraphes dans le chapitre 10 relatifs à la validation du nettoyage. Cette révision introduit des exigences plus rigoureuses et détaillées concernant la gestion et la validation des processus de nettoyage des équipements de fabrication, essentiels pour garantir la qualité et la sécurité des produits. Parmi les points clés, on retrouve **l'importance de définir des critères clairs pour la validation, la mise en place de méthodes d'analyse appropriées**, et la nécessité **d'une documentation rigoureuse** pour prouver l'efficacité des processus de nettoyage.

Cette révision souligne également **l'intégration de la gestion des risques** dans l'évaluation des méthodes de nettoyage et de leur impact potentiel sur la qualité du produit. Ces nouveaux éléments seront développés plus en détail dans la deuxième partie de cette thèse.

15 Contrôle des changements

Le contrôle des changements est essentiel pour la gestion des connaissances dans un système qualité pharmaceutique. Des **procédures écrites doivent encadrer tout changement susceptible d'affecter la qualité ou la reproductibilité du produit**, qu'il s'agisse de matières premières, de procédés, d'équipements, ou d'autres paramètres critiques. En cas de changement dans un espace de conception autorisé, son impact doit être évalué en lien avec les exigences réglementaires. Une **analyse de risques** permet d'évaluer l'impact potentiel sur la qualité du produit, le système qualité, la documentation, et la validation, pour anticiper les actions de requalification ou de validation nécessaires.

Tous les changements doivent être approuvés par des responsables compétents, et les données associées doivent être vérifiées pour assurer que les impacts sont bien pris en compte. Après l'implémentation, il peut être nécessaire **d'évaluer l'efficacité du changement** pour confirmer sa réussite.

Partie 2 : Chapitre 10 de l'annexe 15 des BPF-La Validation du nettoyage

1 Le principe de la Validation du nettoyage

La validation du nettoyage est un processus fondamental qui vise à démontrer, de manière **scientifique et documentée**, que chaque étape d'un procédé de nettoyage permet de garantir des **surfaces exemptes de contaminants résiduels** dans des conditions rigoureusement définies.

Cette démarche est essentielle pour assurer **la qualité des médicaments** et, surtout, pour **protéger la sécurité des patients** en prévenant les **risques de contamination croisée**.

Cette validation s'appuie sur des critères stricts qui attestent de la maîtrise des procédés de nettoyage. Elle prouve que les méthodes employées éliminent efficacement les résidus des produits précédemment fabriqués, afin qu'un produit B ne contienne aucune trace du produit A au-delà des seuils d'acceptation définis. Ces seuils, établis sur la base de données pharmacologiques et toxicologiques, s'appliquent à toutes les surfaces communes utilisées pour la fabrication des produits A et B, connues sous le terme de "**train d'équipements**".

La validation garantit également **l'absence de résidus d'agents de nettoyage** qui pourraient affecter la sécurité ou l'efficacité des produits.

En outre, la validation du nettoyage est une démarche **transverse** qui mobilise de nombreux services au sein du site de production. Elle requiert une collaboration étroite entre l'Assurance Qualité Validation, les équipes de production pharmaceutique, la maintenance, ainsi que les laboratoires de développement analytique et de contrôle qualité, incluant les analyses physico-chimiques et microbiologique. Cette coordination interdisciplinaire permet de s'assurer que tous les aspects du procédé de nettoyage sont maîtrisés et conformes aux exigences de qualité et de sécurité, garantissant ainsi une protection optimale pour le patient.

2 Validation du nettoyage : principes et objectifs (Paragraphe 10.1)

2.1 Le trio de validation

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) stipulent que la validation du nettoyage doit être effectuée pour prouver que les **procédés de nettoyage sont suffisamment efficaces pour chaque équipement qui entre en contact avec le produit**. Cela signifie que, pour chaque machine ou ustensile impliqué dans le processus de production, il est nécessaire de démontrer scientifiquement que la méthode de nettoyage employée permet d'éliminer toute trace résiduelle de produit, d'agent de nettoyage, ou de contaminants potentiels dans les limites requises.

L'objectif principal de cette exigence est **d'éviter la contamination croisée**, c'est-à-dire le transfert involontaire de résidus d'un produit vers un autre. Pour ce faire, des **études spécifiques** doivent être menées sur chaque équipement utilisé, en prenant en compte la **complexité de ses surfaces, la difficulté d'accès pour le nettoyage, et les caractéristiques des résidus potentiels** (comme la solubilité, la toxicité, ou la stabilité chimique).

La validation doit prouver que la procédure de nettoyage atteint le niveau de propreté requis, défini selon des critères de sécurité basés sur **des données toxicologiques et pharmacologiques**.

En résumé, chaque **équipement en contact avec le produit** doit être validé individuellement pour s'assurer qu'il peut être nettoyé de manière fiable et efficace, garantissant ainsi que les produits fabriqués respectent les normes de qualité et de sécurité pour les patients.

2.1.1 Contact direct/contact indirect

Pour tous les équipements inclus dans le périmètre de la validation du nettoyage, il est essentiel de distinguer les surfaces en contact direct de celles en contact indirect avec le produit. Seules les **surfaces en contact direct avec le produit sont prises en compte dans le calcul des spécifications des résidus.**

Les surfaces en contact direct sont celles qui **entrent en contact immédiat avec le principe actif ou l'agent de nettoyage.** Cela inclut notamment les tuyauteries, les parois des cuves jusqu'au niveau de remplissage, et tout autre composant exposé directement aux produits en cours de fabrication.

Les **surfaces en contact indirect** avec le produit, quant à elles, ne touchent pas directement le principe actif ni l'agent de nettoyage, mais peuvent potentiellement **être exposées par projection ou par transmission indirecte** via des vecteurs. Par exemple, le dôme d'une cuve pourrait être en contact indirect si des éclaboussures ou des vapeurs atteignent cette zone.

La distinction entre ces deux types de contact permet d'établir des spécifications de nettoyage rigoureuses et de garantir que les résidus potentiels respectent les limites de sécurité.

2.1.2 Nature des surfaces

La **nature des matériaux** de toutes les surfaces en contact direct ou indirect avec le produit actif, les intermédiaires de fabrication, ou les agents de nettoyage doit être répertoriée et prise en compte **dans l'analyse de criticité des équipements** pour la validation des procédés de nettoyage. Chaque matériau présente des défis spécifiques en matière de nettoyage en fonction des caractéristiques suivantes :

- **Rugosité du matériau :** La rugosité de surface influence significativement la facilité de nettoyage. Des matériaux avec une rugosité accrue, tels que certains polymères, peuvent favoriser la rétention des résidus par rapport à des matériaux lisses comme l'inox ou le verre. Selon les normes, une rugosité inférieure à 0,8 μm est généralement recommandée pour les surfaces en contact direct avec le produit afin de minimiser l'adhésion des résidus et des contaminants. (7)
- **Compatibilité chimique du matériau avec les produits :** Certains matériaux, en particulier certains polymères, peuvent absorber ou réagir avec des agents de nettoyage spécifiques. Cela peut entraîner la libération de substances indésirables dans le lot suivant ou altérer la surface, rendant le nettoyage plus difficile et moins efficace. (8)
- **État de surface du matériau :** L'état de surface, comme la présence de rayures ou de porosités, est également un facteur critique. Une surface rayée ou rugueuse est plus susceptible de retenir des résidus, augmentant ainsi les risques de contamination. Pour cette raison, les surfaces en contact avec le produit doivent être bien entretenues et leur état doit être vérifié régulièrement.

2.2 Les agents simulateurs

Des agents simulés peuvent être employés, à condition de justifier scientifiquement leur usage. Un agent simulé est une substance représentative utilisée pour reproduire les caractéristiques de salissure et de nettoyabilité d'un produit réel dans le cadre d'essais de validation.

En principe, il est recommandé de privilégier **l'utilisation du produit "worst case" (WC)** réellement mis en contact avec les équipements. Toutefois, le recours à des agents simulés présente plusieurs avantages, notamment pour :

- Préparer le développement de méthodes de nettoyage avant le début des productions de routine,
- Valider le procédé lorsque la production du produit worst case est peu fréquente,
- Anticiper la mise en production de nouvelles formules à plus long terme,
- Éviter les risques liés à la manipulation de produits dangereux, toxiques ou volatils,
- Limiter les coûts associés à l'utilisation de produits onéreux ou produits en quantités limitées,
- Contourner les difficultés logistiques liées à la conservation ou à l'approvisionnement du produit WC,
- Garantir une meilleure uniformité et reproductibilité des tests en utilisant des substances standardisées,
- Prévenir les risques de contamination microbiologique en cas d'utilisation de produits sensibles.

Les méthodes de souillure utilisant des agents simulés doivent **être représentatives des différentes étapes du processus de fabrication réel**, incluant l'agitation, le chauffage, le refroidissement, la mise sous vide, et les divers temps de traitement. La difficulté de nettoyage associée à l'agent simulé doit être au moins équivalente à celle du produit worst case, ce qui doit être **prouvé scientifiquement** en démontrant l'équivalence entre l'agent simulé et le produit (difficulté de nettoyage similaire au minimum, concentration d'actifs plus élevée, etc.). Cette démonstration peut s'appuyer sur :

- Des **études documentaires** (formulation chimique, viscosité, solubilité dans les phases de nettoyage, etc.),
- Des **essais de performance de nettoyabilité** (sur plateforme de test ou à la pailasse).

Si le produit worst case présente un risque de prolifération microbiologique, l'agent simulé doit, au minimum, offrir une équivalence en matière de prolifération.

Remarque : La riboflavine seule, souvent utilisée pour les phases de commissionnement et de qualification, ne peut pas être considérée comme un agent simulé valable pour la validation d'un procédé de nettoyage. En effet, son utilisation vise uniquement à vérifier la couverture des fluides de nettoyage sur l'ensemble de l'équipement (aspersion, rotation des buses, etc.) et à identifier d'éventuelles zones non couvertes. Ce test à la riboflavine peut également aider à déterminer le cycle minimal nécessaire pour atteindre toutes les surfaces à nettoyer.

2.3 Le regroupement d'équipement

Afin de simplifier le processus de validation, les BPF autorisent le **regroupement d'équipement** ayant des **fonctions et des géométries semblables** et présentant des états et des surfaces d'accessibilité identiques.

Ce regroupement doit être justifié en sélectionnant l'équipement le plus critique pour la validation afin de déterminer le « pire des cas ».

Il faut se demander si les équipements sont **identiques, similaires** (design proche) ou aucun des deux. (9)

Pour se faire, il faut se poser les questions suivantes :

- Est-ce qu'un équipement utilisé depuis plusieurs années peut être représenté par un équipement neuf identique par ailleurs ? Pour se faire, il faut considérer l'état de surface de nos équipements : présence de rayures, de rouging³, l'usure naturelle des matériaux...
- Sommes-nous sûrs de la configuration des équipements du groupage ? Il faut tenir compte de toute la géométrie des équipements : la taille, la surface des accessoires, le nombre de piquages...
- Les matériaux constituant les différentes surfaces sont-ils rigoureusement identiques ? Pour cela, il faut se procurer les certificats de matières des équipements.
- Est-ce que tous les équipements du groupage sont nettoyés avec la même recette de nettoyage ? Il convient de s'assurer que chacune des étapes du nettoyage est rigoureusement identique.
- Est-ce que tous les équipements du groupage voient passer les mêmes produits ? Il va être nécessaire de lister tous les produits passant sur chaque équipement afin de s'assurer de ce point.

Une fois qu'on a répondu à toutes ces questions, il va être possible de réaliser des groupages d'équipements uniquement si les trois conditions suivantes sont remplies :

- Pour un **même procédé de nettoyage** : les équipements regroupés doivent être nettoyés avec une recette de nettoyage identique, incluant les mêmes étapes et paramètres.
- Des **équipements identiques ou bien similaires**
 - Les équipements identiques ont une géométrie rigoureusement identique, les mêmes matériaux et le même état de surface.
 - Les équipements similaires comprennent des équipements identiques mais de taille différente, avec un état de surface différent et les équipements de géométrie proche avec un risque assimilé comme identique vis-à-vis du nettoyage. Ce dernier point nécessite une analyse de risque afin de justifier notre groupement.
- Le **même produit critique est fabriqué sur tous les équipements du groupage** : chaque équipement doit avoir été utilisé avec, à minima le même produit critique, défini comme le produit le plus difficile à nettoyer dans le cadre des validations fabriqué sur chacun des équipements du groupage.



Figure 1 : Différences entre équipement identique (A) et similaire (B et C)

³ Le rouging est un phénomène de corrosion superficielle caractérisé par l'apparition d'un dépôt rougeâtre ou brunâtre sur les surfaces métalliques, principalement en acier inoxydable. Ce phénomène se produit généralement dans des environnements humides ou en contact avec des fluides, tels que l'eau purifiée, la vapeur ou d'autres solutions utilisées dans l'industrie pharmaceutique ou alimentaire.

La [Figure 1](#) illustre de manière simplifiée la différence entre des équipements **identiques** et **similaires** en utilisant des exemples du quotidien :

1. À gauche (A) : deux tasses **identiques**, ayant une géométrie rigoureusement identique : mêmes matériaux, même état de surface, même taille, forme et couleur, ce qui les qualifie comme strictement identique.
2. Au milieu (B) : deux tasses identiques en forme, qui remplissent des fonctions comparables (contenir un liquide) mais **différent en taille** ce qui les qualifie d'équipements similaires.
3. À droite (C) : deux tasses **de géométrie proches avec un risque assimilé comme identique vis-à-vis du nettoyage** ce qui les qualifie d'équipements similaires.

En conclusion, le regroupement est possible dans ces trois cas, à condition que les critères spécifiques pour justifier le groupage soient remplis, notamment à l'aide d'une analyse de risque pour les équipements similaires.

Cette méthode permet de réduire le nombre de validations en validant plusieurs équipements sous la couverture d'un seul. Une fois les équipements regroupés, on détermine le WC de chaque famille en se basant sur différents points critiques tels que le volume, la surface, le nombre de piquages, s'il y a présence de boules de lavage et d'agitateur...

Lorsque le WC de chaque famille d'équipements a été déterminé, deux possibilités se présentent :

- Pour les équipements multiproduits ou non dédiés : un **groupage par approche matricielle** est réalisé pour associer le pire équipement de chaque famille avec le pire produit et établir les combinaisons les plus critiques pour chaque recette de nettoyage.
- Pour les équipements monoproduits ou dédiés : l'équipement considéré comme le « **pire** » dans chaque famille **sera validé**.(2)

3 Inspection visuelle et méthodes de contrôle en validation du nettoyage (Paragraphe 10.2)

3.1 Inspection visuelle

Le paragraphe 10.2 de l'annexe 15 des BPF met en évidence le rôle crucial du **contrôle visuel** dans la validation des procédures de nettoyage. Cette étape préliminaire, réalisée avant les prélèvements de validation, permet de vérifier l'état de propreté visuelle de l'équipement, garantissant ainsi l'efficacité initiale du processus de nettoyage. Cette inspection doit être effectuée sur des surfaces **propres et sèches**, car les résidus sont souvent plus visibles après séchage. Un contrôle visuel rigoureux permet de détecter des traces de produit, de détergent, de calcaire ou de rouille et constitue une étape essentielle pour juger la conformité de l'équipement avant d'aller plus loin. (10)

Le **contrôle visuel direct**, qui consiste à examiner les surfaces sans obstacle entre l'œil et la zone inspectée, est la méthode privilégiée. Cette inspection peut être réalisée à l'œil nu ou avec des outils simples tels que des miroirs, des loupes ou des lampes torches à lumière blanche, qui améliorent la visibilité.

Pour une inspection optimale, il est recommandé de varier les angles de vision (idéalement autour de 45°) et de travailler sous un éclairage adéquat pour détecter des anomalies invisibles à 90°. Les opérateurs doivent recevoir une formation spécifique pour garantir une observation homogène et fiable, car les capacités visuelles peuvent varier d'une personne à l'autre.

Pour les **zones difficilement accessibles** où le contrôle visuel direct est impossible, des méthodes de **contrôle visuel indirect** (CVI) sont nécessaires. Ces techniques utilisent des outils tels que des caméras, des endoscopes ou des photographies pour accéder aux zones complexes ou enclavées. Ces dispositifs permettent une meilleure sensibilité et une adaptation précise grâce à des options comme le réglage de l'angle de champ et de la profondeur de champ.

En complément, dans les zones critiques, on peut recourir à des **chiffonnettes ou des écouvillons** pour détecter des résidus invisibles à l'œil nu. Ces accessoires sont utilisés pour essuyer les surfaces, et le résultat est comparé à un chiffon ou un écouvillon propre pour évaluer visuellement la propreté. Ces techniques offrent une solution pratique pour les espaces non accessibles directement, tout en maintenant une traçabilité des contrôles réalisés.

L'utilisation de ces outils indirects apporte de nombreux avantages : elle réduit les interventions dans des espaces confinés, augmente la fréquence et la fiabilité des inspections et facilite la détection de résidus parfois invisibles lors des contrôles classiques. En outre, le CVI permet de conserver des enregistrements visuels pour documenter l'état des équipements et soutenir les démarches de validation.

En conclusion, bien que le contrôle visuel direct reste l'approche standard dans les BPF, l'intégration d'outils indirects, comme les caméras, les endoscopes ou les chiffonnettes, renforce la maîtrise des processus de nettoyage, en particulier dans des zones inaccessibles. À l'avenir, ces approches pourraient devenir des standards industriels, notamment si elles sont couplées à des accréditations spécifiques pour les opérateurs et à des systèmes qualifiés pour garantir la reproductibilité et la précision des inspections.

3.2 Test Until Clean

Dans le cadre des BPF, l'approche dite "**test until clean**", qui consiste à **répéter des nettoyages et des tests jusqu'à obtenir des résultats acceptables en matière de résidus, est formellement rejetée**. Une telle méthode révèle un manque de maîtrise du procédé de nettoyage, incompatible avec les exigences de reproductibilité, de fiabilité et de prévention des contaminations croisées.

La **validation du nettoyage** vise précisément à démontrer **l'efficacité du procédé de manière reproductible**, dès le premier cycle de nettoyage, en **figeant tous les paramètres critiques** ou plages influençant cette reproductibilité. Toute variation dans ces paramètres au fil du temps pourrait interférer avec les résultats validés et compromettre la conformité.

Si un nettoyage répété est nécessaire pour atteindre les seuils acceptables, cela prouve que le procédé n'est pas fiable ou adapté et ne garantit pas la qualité en routine.

En cas de résultats non conformes, une déviation Qualité doit être systématiquement déclenchée, accompagnée d'actions correctives et préventives pour remédier aux causes racines, plutôt que de recourir à une répétition non maîtrisée du nettoyage. (11)

4 La validation concourante (Paragraphe 10.3)

Dans le cadre de la validation du nettoyage, tant que la validation n'est pas complètement finalisée, il est nécessaire de procéder à une **vérification systématique après chaque cycle** de nettoyage. Cela implique de réaliser des prélèvements et des analyses adaptées, incluant des **méthodes spécifiques** (telles que la Chromatographie en phase Liquide Haute Performance (HPLC) ou la Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)), ainsi que des **méthodes non spécifiques** (comme le Carbonique Organique Total (COT), la mesure de la conductivité), des **dénombrements microbiens** et, si applicable, des **tests LAL** (lysats d'amœbocytes de limule) pour la détection des endotoxines.

De plus, tant que les résultats de vérification du nettoyage ne sont pas disponibles, il est crucial de **bloquer l'utilisation des équipements** avant toute nouvelle production ou **de placer**, les lots fabriqués après les prélèvements, en **quarantaine** jusqu'à l'obtention des résultats, afin de garantir l'absence de contamination résiduelle. (12)

5 Le niveau d'automatisation (Paragraphe 10.4)

Les BPF précisent que la validation doit tenir compte du niveau d'automatisation du processus de nettoyage. En effet, le **niveau d'automatisation influence la robustesse et la reproductibilité** des procédés de nettoyage. Voici les **trois** niveaux d'automatisation que l'on peut rencontrer :

5.1 Nettoyage manuel

Dans un procédé de nettoyage manuel, **toutes les étapes sont réalisées par un opérateur**. Ce dernier est responsable du contrôle de chaque paramètre critique, comme la durée de l'étape, la température, ou l'ajout de produits de nettoyage. Ces étapes nécessitent une supervision constante et une intervention humaine qualifiée pour garantir l'efficacité du nettoyage. Le nettoyage manuel est souvent utilisé pour les petits équipements ou les matériels nécessitant une manipulation délicate.

Les **exigences** en matière de validation et de maintien de l'état validé sont particulièrement **élevées** pour le nettoyage manuel, car la **variabilité humaine peut affecter la reproductibilité** du processus. Cela implique notamment des mesures rigoureuses, telles qu'un suivi accru des opérateurs, des habilitations spécifiques, et un monitoring fréquent.

5.2 Nettoyage semi-automatique

Le nettoyage semi-automatique **combine des étapes automatisées et manuelles**. Dans ce type de procédé, certains **paramètres critiques peuvent être gérés automatiquement**, tandis que d'autres nécessitent une **intervention humaine**, comme l'ouverture de vannes manuelles, la surveillance de la température, ou l'ajout d'agents de nettoyage.

Il est important de noter qu'un processus, même s'il semble automatisé, ne sera pas considéré comme entièrement automatisé si les paramètres critiques sont saisis manuellement par un opérateur.

Le nettoyage semi-automatique requiert un **niveau de validation** qui tient compte à la fois des **aspects automatisés et manuels**. Une attention particulière doit être portée à la **formation des opérateurs**, ainsi qu'à **l'établissement de procédures standardisées** pour minimiser la variabilité.

5.3 Nettoyage automatique

Dans un processus de nettoyage entièrement automatisé, **tous les paramètres critiques sont contrôlés par un système automatisé, sans intervention humaine**. Le système de contrôle, souvent piloté par un automate, assure une constance dans l'application des paramètres définis, **réduisant ainsi les risques de variabilité**.

Ce type de nettoyage est le plus robuste et permet d'assurer une **reproductibilité élevée**, sous réserve que les équipements soient bien maîtrisés et que leur fonctionnement soit documenté dans une analyse fonctionnelle.

Le nettoyage automatique **exige un suivi métrologique rigoureux** des instruments de mesure et des automates, ainsi qu'une **requalification périodique** des équipements pour garantir le maintien des performances. La **maintenance préventive** est également essentielle pour prévenir les dysfonctionnements susceptibles d'affecter la qualité du nettoyage.

5.4 Synthèse

Ce paragraphe met en avant l'importance de la maîtrise de la reproductibilité des procédés de nettoyage en fonction du niveau d'automatisation. Plus un **processus de nettoyage est manuel, plus l'effort de validation et de maintien de l'état validé sera important**. Pour chaque niveau d'automatisation, il est essentiel d'adapter le contenu du processus de validation : cela peut inclure le nombre de cycles (runs) de validation, des scénarios de "worst case," une formation spécifique des opérateurs, et une fréquence de monitoring appropriée.

6 Les facteurs variables (Paragraphe 10.5)

La **variation des attributs du process de nettoyage** a un impact direct sur l'efficacité du nettoyage.

Afin de répondre au paragraphe 10.5 des BPF, il va être nécessaire de « déterminer les facteurs variables qui influencent l'efficacité et les performances du nettoyage ». Il va falloir définir ces paramètres pour développer la méthode et les spécifier dans la procédure.

Le nettoyage est déterminé par l'interaction de **quatre facteurs** essentiels, regroupés sous l'acronyme **TACT : Température, Action mécanique, Concentration et Temps**.

En général, si un problème survient lors du nettoyage, il convient de chercher dans ses 4 paramètres qui seront forcément impliqués.

Néanmoins, il est important de faire **attention au facteur variable « opérateur »**.

En effet, une variation dans l'application des procédures d'un opérateur à l'autre peut entraîner des différences significatives dans les résultats, notamment en termes de résidus et de conformité.

6.1 L'opérateur

6.1.1 Formation et habilitation

Pour minimiser ces variations, il est impératif de mettre en place un programme structuré de **formation et d'habilitation** des opérateurs aux procédés de nettoyage manuels. (11) (13) (14) Ce programme doit garantir que chaque opérateur possède les compétences nécessaires pour effectuer les tâches de manière uniforme et conforme aux procédures établies. Il doit inclure :

- **Modes opératoires détaillés et visuels** : Les procédures doivent être claires, précises, pragmatiques et inclure toutes les étapes, notamment le démontage et le remontage des équipements.
- **Formations théorique et pratique** : Les formations doivent comprendre une partie théorique (ex. : présentation et questionnaire) suivie d'une application pratique avec des supports adaptés (plaques inox, écouvillons, flacons, etc.).
- **Tutorat** : Une initiation sous la supervision d'un opérateur expérimenté est nécessaire pour assurer la transmission des bonnes pratiques.
- **Traçabilité et contrôle** : Chaque étape de la formation et de l'habilitation doit être documentée, et des prélèvements sur les pièces nettoyées doivent être réalisés pour valider l'efficacité.
- **Recyclage périodique** : L'état d'habilitation doit être maintenu grâce à des formations de recyclage intégrant à la fois les nouveaux opérateurs et ceux déjà qualifiés.

6.1.2 Compétences à maîtriser

L'opérateur doit être qualifié pour les procédures suivantes, selon ses responsabilités :

- Le **nettoyage de l'équipement**, que ce soit manuellement ou via un système automatisé (CIP, ou Clean-In-Place, également appelé Nettoyage en place, qui désigne un procédé permettant de nettoyer l'intérieur des équipements sans nécessiter leur démontage).
- L'**inspection visuelle** des équipements après nettoyage pour vérifier l'absence de résidus visibles.
- Les **techniques d'échantillonnage**, telles que l'écouvillonnage ou le prélèvement par rinçage.
- Les **méthodes analytiques** associées au contrôle de propreté.
- La **désinfection** des équipements et des locaux, si nécessaire.

6.1.3 Garantir la reproductibilité

Afin d'assurer la reproductibilité entre opérateurs, il est crucial de :

- **Normaliser** les méthodes et les étapes via des procédures rigoureuses.
- **Contrôler** régulièrement la **qualité des nettoyages** effectués par prélèvement et analyse des surfaces nettoyées.
- Maintenir une stratégie de **formation proactive et continue** pour réduire les risques liés aux variations humaines.

En finalité, **l'opérateur doit être formé, habilité et régulièrement évalué** pour s'assurer qu'il respecte les exigences de qualité et les standards définis, garantissant ainsi un nettoyage fiable et reproductible.

6.2 Les équipements

Les équipements représentent un autre facteur critique influençant directement les résultats du nettoyage. Leur conception, leurs matériaux, leur taille et leurs zones géométriquement complexes peuvent créer des variations significatives dans l'efficacité du procédé. Ces caractéristiques rendent nécessaire une évaluation approfondie des équipements pour **identifier les zones critiques** et **déterminer les pires cas** à étudier lors de la validation. Cette analyse repose sur un barème de critères, permettant de classer les équipements selon leur niveau de difficulté de nettoyage et de définir des stratégies adaptées pour garantir la robustesse et la reproductibilité des processus.

6.2.1 Etats des lieux

La première étape va être d'établir une **liste exhaustive de tous les équipements et lignes impliqués dans le processus de production**, même ceux qui ne sont pas clairement identifiés dans les dossiers de lots, les petits matériels tel que les pH mètres, les touques etc.

Cette étape demande du temps et des efforts considérables car il faut recueillir les informations de chaque service, analyser les dossiers de lots et parfois effectuer des recherches plus poussées. Cela **permet aussi de faire le tri de nos équipements**, de ce qui est réellement utilisé, de ce qui est de l'ordre du dédié ou du non-dédié.

Il ne faut pas oublier de prendre en compte les **équipements back-up**, c'est-à-dire les équipements de secours ou de remplacement utilisés en cas de panne ou d'indisponibilité des équipements principaux, lors de la réalisation de notre matrice.

Il va être important, à cette étape, de recueillir les informations suivantes :

- Les **matériaux** qui composent chaque équipement, ainsi que les caractéristiques nécessaires à la compréhension du fonctionnement de l'équipement et de l'identification des points critiques où des risques de contamination pourraient exister.
- Les **surfaces** (en cm²) des équipements en **contact direct ou indirect** avec le produit (Tableau II). Ce paramètre est crucial pour le critère d'acceptation qui permet d'évaluer le niveau de propreté attendu. **Plus la surface d'équipement en contact avec le produit est grande**, plus le risque de contamination est élevé et **plus la contamination résiduelle devra être réduite** pour assurer la qualité et la sécurité d'utilisation du produit final. Ces informations seront également utilisées lors du développement de la méthode analytique qui permettra de mesurer et d'évaluer la propreté des équipements (cf chapitre 10.9).

Tableau II : Exemple de Calculs surface équipement pour petits matériels

Légende : Pour chaque petit matériel présent dans l'atelier du préparatoire, on mesure sa surface avant de calculer la surface totale. Cette surface sera utilisée lors du développement analytique.

Toutes les dimensions sont en centimètres (cm)			SURFACE SOUS EQUIPEMENTS	SURFACE TOTALE	SOURCE DONNEES
ATELIER	EQUIPEMENT	SOUS EQUIPEMENT			
Petit matériel préparatoire	Agitateur	NA	3956	34235	prise des mesures en production
	Pompe Centrifuge	NA	314		
	Pompe Volumétrique	NA	1156		
	Pompe Pneumatique	NA	7693		
	Tuyaux transfert	NA	3215		
	Tuyaux de fabrication	NA	1809		
	Touques	NA	5935		
	Carter inox	NA	3193		
	filtre inox	NA	1564		
	Filtre presse	NA	5400		

6.2.2 Barème de critère

Pour déterminer l'équipement worst case, **une analyse de criticité** est donc effectuée sur des équipements similaires pour lesquels les recettes de nettoyages sont identiques. La criticité d'un équipement va augmenter avec :

- Le volume de la cuve : plus la cuve est volumineuse, plus le **nettoyage est complexe**, car la surface de contact est plus importante.
- Le nombre de piquage : plus il y a de piquages, **plus il y a de connexion avec l'extérieur** et plus il y a de zone constituant un point de rétention potentiel de résidu.
- La présence d'un système d'agitation intégré : Le nettoyage des pales d'agitation est particulièrement contraignant, car il **nécessite leur démontage**, ce qui peut être **difficile et chronophage**. Cette opération implique également une **manutention spécifique**, augmentant le **risque d'erreur ou d'accident** pour les opérateurs. De plus, certaines zones des pales et de leur axe peuvent être difficiles d'accès, ce qui complique l'élimination totale des résidus.

Et va diminuer en fonction du nombre de boule de lavage : plus il y a de boules de lavage, plus la répartition du jet de nettoyage sera uniforme, améliorant l'efficacité du nettoyage

On va alors appliquer une cotation pour chaque critère. Le Tableau III ci-dessous présente un exemple de barème pouvant être utilisé.

Tableau III : Cotation des équipements en fonction de leurs caractéristiques critiques

Légende : Ce tableau regroupe les critères de cotation utilisés pour évaluer les équipements en fonction de leur volume, nombre de piquages, système de lavage et système d'agitation. Chaque critère est associé à une cotation permettant de déterminer le niveau de complexité ou de criticité pour la validation des procédés de nettoyage.

Critère	Catégorie	Cotation
Volume de la cuve	0L à 3000L inclus	1
	3000L à 6000L inclus	2
	>6000L	3
Nombre de piquages	1 à 5 piquages	1
	5 à 10 piquages	2
	>10 piquages	3
Système de lavage	0 boule de lavage	3
	1 boule de lavage	2
	≥2 boules de lavage	1
Système d'agitation	Pas de système d'agitation	1
	1 système d'agitation	2
	≥2 systèmes d'agitation	3

Le **score de criticité** est ensuite calculé en **additionnant les cotations** obtenues pour chacun des critères (critère 1, critère 2, critère 3 et critère 4). Ce score global permet d'évaluer la complexité ou la criticité de l'équipement pour les procédés de nettoyage, un score élevé indiquant une plus grande complexité.

$$\text{score de criticité} = \text{cotation critère 1} + \text{cotation critère 2} + \text{cotation critère 3} + \text{cotation critère 4}$$

6.2.3 Détermination des équipements critiques

Pour chaque nettoyage existant, il faut définir **l'équipement le plus critique**, c'est-à-dire celui ayant le **score de criticité le plus élevé**. La validation du procédé de nettoyage de l'équipement considéré se fera à l'issue du nettoyage de ce produit critique.

En cas d'égalité sur le score de criticité le plus élevé, le choix s'effectue :

- Par la cotation individuelle la plus forte sur le critère du nombre de système de lavage ;
- Puis par la cotation individuelle la plus forte sur le critère du nombre de système d'agitation ;
- Puis par la cotation individuelle la plus forte du volume de la cuve ;
- Puis par la cotation individuelle la plus forte sur le critère du nombre de piquage.

6.3 Les recettes de nettoyages

Les recettes de nettoyage constituent également un facteur variable influençant l'efficacité du processus. (12) (15)

6.3.1 Définition et paramètres des recettes de nettoyage

L'objectif est de **valider les recettes de nettoyage déjà existantes** plutôt que d'en développer de nouvelles. En général les recettes de nettoyages peuvent être retrouvées dans les dossiers de lot.

Il peut être judicieux de créer un onglet dans votre matrice avec les différentes recettes de nettoyages, recensant sous forme de tableau les paramètres critiques des recettes de nettoyages, en intégrant les principes du TACT (Température, Action, Concentration et Temps).

Les recettes doivent détailler différents aspects, tels que :

- Les **éléments à nettoyer**, qu'il s'agisse d'équipement ou de locaux et leur description.
- Les **étapes de démontage** éventuels requis.
- Les **agents de nettoyage utilisés**, comme l'eau pour préparation injectable (EPPI) ou l'eau purifiée (EPU) chaudes et froides, les détergents et la soude ainsi que le matériel utilisé pour le nettoyage, les brosses, les ultrasons, les tuyaux, les pistolets, ou les SKID (systèmes de nettoyage intégrés). Le mode opératoire de nettoyage, qu'il soit manuel, semi-automatique ou automatique.
- Le **personnel responsable du nettoyage** et les **précautions à prendre**, notamment en matière d'Equipements de Protection Individuelle (EPI).
- Les **contrôles** à réaliser et les **critères de propreté** attendus, incluant la propreté visuelle, chimique, microbiologique et particulière.
- Les **anomalies éventuelles** pouvant être rencontrées et comment les gérer.
- La **durée** de validité du nettoyage.
- La **fréquence** à laquelle le nettoyage doit être réalisé, après chaque lot ou après une campagne.

Il est essentiel de **disposer de définitions claires et précises des méthodes de nettoyage**, tout en s'assurant qu'elles sont à la fois respectées et applicables en pratique, ce qui nécessite des vérifications régulières sur le terrain. (16)

6.3.2 Harmonisation

L'harmonisation des recettes de nettoyage vise à **fusionner** celles qui diffèrent uniquement par des paramètres non justifiés et à optimiser les temps de nettoyage, tout en garantissant la conformité réglementaire. Il est essentiel de remettre en question certaines pratiques : pourquoi utiliser tel produit ? Pourquoi un trempage de 15 min et non 5 min ?

Par exemple, lors de mon stage de 5^e année, l'utilisation du détergent P3 Oxania a été réévaluée. Initialement employé pour éviter la stagnation d'eau dans des pompes en verre, il s'est avéré inutile après leur remplacement par des pompes en inox.

Une solution alternative a été adoptée : le démontage des pompes suivi d'un séchage avec des lingettes imprégnées d'alcool. D'autres recettes ont également été simplifiées ou fusionnées.

6.3.3 La température

La **température** du nettoyage est **optimisée en fonction du type de produit** à nettoyer et du **type d'agent nettoyant utilisé**. Certains produits peuvent nécessiter un nettoyage à une température spécifique pour assurer une élimination efficace des résidus.

1. **Eau froide / Eau chaude** : La température du solvant varie selon l'étape du procédé et la nature du produit, par exemple, les dérivés protéiques « coagulent » à chaud, tandis que certaines celluloses peuvent « brûler » sous l'effet de la chaleur.
2. **Efficacité des agents de nettoyage** : L'optimisation des agents de nettoyage est souvent réalisée en utilisant des températures élevées, ce qui améliore leur efficacité.

3. **Accélération du séchage** : Pour accélérer le processus de séchage, il est courant d'utiliser des cycles de rinçage à température élevée.

En résumé, le choix de l'eau froide ou chaude est crucial dans les procédés de fabrication, car il impacte l'efficacité du nettoyage et donc la qualité des produits.

L'utilisation de températures élevées non seulement améliore l'efficacité des agents de nettoyage, mais contribue également à réduire le temps de séchage nécessaire. (12)

6.3.4 Action mécanique

L'action mécanique du nettoyage peut varier en fonction de la méthode de nettoyage utilisée, qu'il s'agisse d'un nettoyage manuel ou automatique. L'efficacité du nettoyage peut dépendre de la manière dont l'action mécanique est appliquée pour éliminer les contaminants. (12)

1. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour appliquer l'agent de nettoyage, notamment le trempage, qui peut se faire dans des bains avec ou sans ultrasons.
2. Une autre méthode efficace est **l'action manuelle d'imprégnation**, qui utilise des goupillons, des brosses ou des chiffonnettes ; toutefois, il est crucial d'éviter les matériaux abrasifs qui pourraient rayer l'équipement, en compensant plutôt par d'autres paramètres, comme la température.
3. Le lavage des tuyauteries peut être optimisé **par un flux turbulent**, nécessitant des débits à des vitesses suffisantes pour garantir une efficacité maximale, mesurée par le nombre de Reynolds.
4. Par ailleurs, le flux d'impact, obtenu grâce à des boules de lavage et des systèmes automatisés, permet d'assurer un nettoyage efficace avec des débits de flux minimaux et maximaux.
5. Enfin, **l'agitation** peut améliorer l'action chimique de l'agent de nettoyage, renforçant ainsi son efficacité globale dans le processus de nettoyage.

6.3.5 Gestion de la concentration des agents de nettoyage

La **concentration** des agents de nettoyage, tels que les détergents, est déterminée en fonction de la **solubilité du produit à nettoyer dans l'eau, de sa toxicité potentielle**, et d'autres facteurs. La concentration adéquate du nettoyant est importante pour garantir un nettoyage efficace tout en minimisant les risques pour la sécurité. (12)

1. L'efficacité des agents de nettoyage dépend d'un **détergent adapté aux produits et aux matériaux** à traiter.
2. La **qualité de l'eau** utilisée pour le nettoyage joue un rôle crucial. Des paramètres tels que la dureté, le pH ou la présence d'impuretés peuvent affecter l'efficacité des agents de nettoyage, nécessitant parfois des ajustements de concentration ou l'utilisation d'un type d'eau spécifique (par exemple, eau adoucie ou déminéralisée).
3. Un **bon dosage des agents de nettoyage** est essentiel : un sous-dosage peut entraîner des difficultés à éliminer les résidus, tandis qu'un surdosage peut nécessiter des cycles de rinçage supplémentaires, augmentant ainsi le risque de ne pas rincer correctement le détergent.
4. La **concentration** des agents de nettoyage est un paramètre critique ; même une variation de 0,5 % peut avoir un impact significatif sur le résultat final.
5. En outre, le coût des produits chimiques doit être évalué en fonction de leur performance, tout en tenant compte des enjeux de sécurité et d'environnement.
6. Enfin, la décontamination, comme l'exige l'annexe pour les produits stériles, implique un nettoyage minutieux avec un agent de nettoyage, suivi d'une désinfection adéquate à l'aide d'un agent désinfectant.

6.3.6 Temps d'action

Le **temps** est un paramètre déterminant dans l'efficacité d'un nettoyage, influençant directement l'élimination des contaminants. Il s'agit principalement du **temps de contact** entre la surface à nettoyer et la solution de nettoyage. Ce paramètre doit être suffisamment long pour garantir une action efficace tout en étant optimisé pour minimiser l'immobilisation des équipements, en réponse aux contraintes de productivité. (12)

Le temps de contact idéal dépend de plusieurs facteurs :

- **Type de nettoyage** : manuel ou automatisé.
- **Concentration de l'agent de nettoyage** : un produit plus concentré pourrait réduire le temps nécessaire.
- **Température de la solution** : une température élevée peut accélérer l'action du nettoyant.

Ce temps est généralement défini lors de la validation des procédés de nettoyage, en tenant compte des caractéristiques du produit, de l'équipement et des contaminants.

Deux méthodes principales permettent de surveiller et de contrôler ce paramètre :

1. **Méthode directe** : Utilisation d'un chronomètre ou de systèmes automatisés intégrés pour suivre précisément la durée des cycles de nettoyage.
2. **Méthode indirecte** : Calcul basé sur un volume connu de solution et un débit prédéterminé, permettant de vérifier que le temps de contact a été respecté.

Ces contrôles garantissent que le temps nécessaire est respecté pour chaque étape critique.

7 Evaluation des critères de toxicité, Acceptation et méthodes analytiques pour les équipements et prélèvements (Paragraphe 10.6)

7.1 Critère de toxicité

7.1.1 Principe général

Dans les domaines de la chimie, de l'agrochimie et des industries alimentaires, les limites d'exposition basées sur la santé sont couramment exprimées sous forme de **Dose Journalière Tolérable (TDI)**, de **Dose Journalière Admissible (ADI)** ou encore d'**Exposition Journalière Acceptable (ADE)**.

Cependant, en validation du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique, ces limites sont exprimées différemment, notamment à travers les **HBEL** (Health-Based Exposure Limits).

Les entreprises pharmaceutiques doivent démontrer, lors de la validation, que les **procédés de nettoyage** utilisés pour les équipements **permettent de réduire le transfert potentiel de résidus à un niveau acceptable**. Ces limites doivent être calculées sur la base de principes scientifiques rigoureux et solidement étayés.

Idéalement, les critères d'acceptation reposent sur le calcul de l'ADE ou de la **Dose d'Exposition Autorisée (PDE)**, lorsque ces données sont disponibles. Ces valeurs définissent la **dose maximale d'une substance donnée pouvant être ingérée chaque jour tout au long de la vie sans entraîner de toxicité notable**. Cette approche repose sur le principe d'une évaluation toxicologique chronique. (13) (17)

Il est établi que toute substance peut être toxique, mais que c'est **la dose qui détermine les effets** pharmacologiques observés. On distingue ainsi deux types d'effets pharmacologiques :

- **Effet principal (Lead Effect)** : effets recherchés de la substance active (par exemple, réduction de la pression artérielle ou diminution du taux de cholestérol sanguin).
- **Effet critique (Critical Effect)** : effets indésirables de la substance active (par exemple, réactions allergiques, malformations, cancers).

7.1.2 Réglementation

Le paragraphe 10.6 des BPF nous renvoie aux lignes directrices relatives à l'établissement des limites d'expositions de l'EMA qui expliquent pourquoi on utilise maintenant la PDE. Voici le résumé :

« Lorsque des médicaments différents sont fabriqués dans des installations communes, le risque de contamination croisée est une source de préoccupation. Les médicaments confèrent un bénéfice au patient ou à l'animal ciblé ; toutefois, sous la forme de contaminants, ils ne présentent aucun avantage au patient ou à l'animal ciblé et peuvent même présenter un risque. Par conséquent, la présence de tels contaminants devrait être gérée en fonction du risque posé, qui est à son tour lié à des niveaux qui peuvent être considérés comme sûrs pour toutes les populations. À cette fin, il convient d'employer des limites fondées sur la santé calculée à partir d'une valeur seuil de sécurité afin d'identifier les risques encourus. Le calcul de cette valeur seuil (par exemple, l'exposition quotidienne autorisée (PDE Permitted Daily Exposure) ou le seuil de risque toxicologique (TTC Threshold of Toxicological Concern)) devrait être le résultat d'une évaluation scientifique structurée de toutes les données pharmacologiques et toxicologiques disponibles, y compris les données non cliniques et cliniques. Toute déviation de l'approche principale, mise en évidence dans cette ligne directrice pour dériver de tels seuils de sécurité, pourrait être acceptée si elle était dûment justifiée » (18).

L'utilisation de la PDE est donc une obligation réglementaire pour tous les nouveaux médicaments qu'ils soient humains ou vétérinaire mais aussi pour toutes les fabrications de médicaments humains et vétérinaires déjà en production dans des installations partagées.

La répartition des cotations en fonction de la valeur de PDE de l'actif s'appuie sur les recommandations de la **directive EMA/CHMP/CVMP/SWP/246844/2018**. Cette directive fournit **un cadre méthodologique** pour établir les limites de contamination croisée basées sur les PDE. Elle définit une échelle de risque structurée, où des seuils précis sont associés à différentes valeurs de PDE ($\mu\text{g/j}$). Ces seuils permettent de catégoriser les substances actives en fonction de leur potentiel risque, facilitant ainsi l'évaluation et la gestion des contaminations croisées dans les installations multi-produits.

Cette approche est plus pertinente car elle prend en compte **l'activité thérapeutique et toxicologique du produit** pour déterminer le niveau de dose journalière de la substance auquel l'organisme cible peut être exposé pendant sa durée de vie.

Depuis la mise à jour de l'annexe, **l'utilisation de la DL50 (Dose létale 50)**, qui représente la dose d'une substance qui provoque la mort de 50% d'un groupe d'animaux de laboratoire, pour déterminer les limites d'expositions basées sur la santé **n'est plus acceptée** car elle n'est pas un point de départ adéquat pour déterminer une HBEL pour les produits pharmaceutiques. (19)

7.1.3 Responsabilité

La détermination de la valeur de la **PDE** relève **exclusivement de l'expertise d'un toxicologue**, seul professionnel disposant des compétences et de l'expérience nécessaires pour analyser l'ensemble des données toxicologiques disponibles. Pour les sous-traitants, cette valeur peut être fournie par le « propriétaire » de la formule. Quoiqu'il en soit, il est crucial de clarifier dès le départ qui sera responsable de fournir cette valeur et d'établir un cahier des charges précisant les besoins.

Le calcul de la PDE des principes actifs pharmaceutiques (API) et des intermédiaires finaux s'effectue généralement avec la collaboration d'hygiénistes industriels et de toxicologues. Ces experts examinent toutes les données toxicologiques et cliniques disponibles afin de fixer les limites appropriées. Il est impératif de documenter la justification de ces calculs de manière détaillée. (13) (20)

7.1.4 Détermination de la PDE

La détermination de la PDE doit être faite de manière rationnelle et le choix de chacun des facteurs doit être justifié. Comme dit précédemment, elle nécessite l'expertise d'un toxicologue qualifié(9) (13) (15). Elle est déterminée à partir d'études toxicologiques du produit considéré selon l'équation suivante :

$$PDE = \frac{NOAEL \times BW}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

Définitions des termes utilisés :

- **PDE** en µg/jour ou mg/jour
- **Référence dose :**
 - **NOAEL** (*No observed Adverse Effect Level*) en mg/kg/jour : la dose la plus élevée testée qui ne provoque aucun effet indésirable ou toxique observable chez l'animal.
 - **NOEL** (*No observed Effect Level*) en mg/kg/jour : la dose la plus élevée testée qui ne provoque aucun effet chez l'animal (qu'il soit bénéfique ou indésirable).
 - **LOAEL** (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) en mg/kg/jour : la dose la plus basse testée qui entraîne un effet indésirable observable chez l'animal.
 - **LOEL** (*Lowest Observed Effect Level*) en mg/kg/jour : la dose la plus basse testée qui entraîne un effet quelconque, qu'il soit bénéfique ou indésirable.

Quand le NOAEL n'a pas pu être établi, alors le toxicologue prend une valeur de LOAEL pour le calcul de la PDE.

- **BW** (*Body Weight*) en kg : poids d'un adulte moyen (fixée par défaut à 50 kg pour l'Union Européenne et 60kg pour la FDA). Pour les formulations pédiatriques il peut être nécessaire de tenir compte de l'écart de masse.
- **F1 à F5** : facteurs de pondération⁴ (détaillé dans le Tableau IV).

⁴ Se référer aux directives de l'EMA (Appendix 3 ICH Q3C, Appendix 1 ICH Q3D and VICH GL 18 guidelines)

Tableau IV : Description de chaque facteur ainsi que leur correspondance pour les calculs de PDE

Légende : Ce tableau présente les valeurs à utiliser pour divers facteurs d'incertitude lors de l'extrapolation des données toxicologiques issues d'études animales vers l'humain. Chaque facteur (F1 à F5) prend en compte une dimension spécifique du risque, notamment la variabilité inter-espèces, intra-espèces, la durée des études, la sévérité des effets indésirables et la détermination des seuils toxiques.

Facteurs	Correspondance	Valeurs à utiliser
F1 : prise en compte de la variabilité inter-espèces	Extrapolation rats vers humains	5
	Extrapolation souris vers humains	12
	Extrapolation lapin vers humains	2,5
	Extrapolation chien vers humains	2
	Extrapolation singe vers humains	3
	Extrapolation autres animaux vers humains	10
F2 prise en compte de la variabilité intra-espèces	Valeur donnée pour tous les solvants organiques et utilisée systématiquement dans la directive ICHQ3C	10
F3 : prise en compte de la durée de l'étude toxicologique de référence	Etudes qui durent au moins une demi-vie (1 an pour les rongeurs et lapins ; 7 ans pour les chats, chiens et singes)	1
	Etudes de reproduction dans lesquelles toute la période de l'organogenèse est couverte	1
	Etude de 6 mois sur des rongeurs ou étude de 3,5 ans sur des non-rongeurs	2
	Etude de 3 mois chez les rongeurs ou étude de 2 mois chez les non-rongeurs	5
	Etudes de durée plus courte	10
F4 : prise en compte de la sévérité des effets indésirables	Toxicité fœtale associée à la toxicité maternelle	1
	Toxicité fœtale sans toxicité maternelle	5
	Effet tératogène avec toxicité maternelle	5
	Effet tératogène sans toxicité maternelle	10
F5 : prise en compte d'une correction si le NOEL est non établi	NOEL	1
	NOAEL	1-5
	LOEL	5-10
	LOAEL	10

7.1.5 Données littéraires des HBEL

Pour les produits pharmaceutiques et les principes actifs, au moins une valeur de **NO(A)EL** ou de **LO(A)EL** devrait être disponible.

Cependant, il peut arriver, notamment lors des premières phases de développement d'un médicament, qu'aucune de ces valeurs ne soit accessible. Dans ce cas **exceptionnel**, les données de **DL50** peuvent être utilisées, mais avec des facteurs d'incertitude très prudents. Néanmoins, **il est fortement recommandé de limiter l'utilisation de la DL50 comme dose de référence**, car elle n'est pas fiable pour prédire les effets à long terme car sa détermination est basée sur l'administration massive d'une dose unique. En effet, la PDE, basée sur l'étude des données de toxicité en administration chronique à des doses qui peuvent être 10 à 100 fois plus faibles, est plus pertinente et désormais requise pour le calcul des HBEL. (13) (15)

Pour les intermédiaires, où les données disponibles peuvent être limitées, un toxicologue fournira des orientations pour déterminer les HBEL.

La détermination des HBEL doit suivre une hiérarchie stricte :

1. **HBEL disponible (principalement pour les solvants et réactifs)** : utiliser la valeur HBEL la plus restrictive.
2. **Aucun HBEL disponible, mais des valeurs de NO(A)EL ou LO(A)EL sont accessibles** : calculer les HBEL en utilisant ces valeurs comme dose de référence.
3. **Aucun HBEL, NO(A)EL ou LO(A)EL disponibles** : utiliser d'autres données numériques disponibles, comme les valeurs de DL50 pour calculer le NOEL selon l'équation :

$$NOEL = \frac{DL50 \times BW}{2000}$$

En sachant que 2000 correspond au facteur de Layton ($5 \cdot 10^{-4}$).⁵

4. **Aucune donnée numérique toxicologique disponible** : se référer à d'autres informations disponibles (mutagénicité, cancérogénicité, classification, etc.) en s'appuyant sur le jugement d'expert.

Cette hiérarchie doit être appliquée de manière stricte pour établir les HBEL : la source de données la plus fiable disponible au moment de l'évaluation doit être utilisée.

7.1.6 Méthode OEB/OEL

L'approche par la PDE n'est pas toujours applicable, en particulier lorsque **le produit ne contient pas de molécule active pharmaceutique**, mais plutôt des molécules d'intérêt, ou lorsqu'il est destiné à un usage unique sans notion de chronicité.

Dans de tels cas, le critère de toxicité peut être évalué à partir des **OEB** (Occupational Exposure Bands) ou **OEL** (Occupational Exposure Limits). Ces valeurs limites d'exposition professionnelle sont souvent accessibles au paragraphe 8 des fiches de données de sécurité. A partir de ces données, il est possible d'utiliser, en appliquant la formule suivante, l'OEL qui est corrigée par le volume d'air respiré par un opérateur pendant une journée de travail ce qui correspond à environ 10m³/jours. (17)

$$PDE = 10 \times OEL$$

⁵ Ce facteur provient d'une étude réalisée par **Layton et al. (1987)**, qui a analysé la toxicité de diverses substances chimiques et a proposé une estimation générique pour la prise orale de contaminants. 5µg/kg/jour est la dose générique de Layton, estimant qu'une exposition chronique à cette quantité ne présente pas de risque significatif. Utilisé lorsqu'on ne dispose pas de **données toxicologiques spécifiques** sur une substance active, il permet de calculer un **seuil de contamination croisée acceptable** dans le cadre du nettoyage des équipements pharmaceutiques.

7.1.7 Particularités

Dans la majorité des cas, les calculs de la PDE aboutissent à des seuils plus élevés que ceux obtenus avec les anciens critères d'acceptation. Dans de telles situations, il est recommandé d'utiliser les anciennes valeurs comme seuils d'action ou d'alerte afin de conserver une marge de sécurité.

Il est également possible que les valeurs de la PDE soient si élevées qu'elles permettraient la présence de résidus visibles sur les surfaces. Dans ce cas, une **limite correspondant au seuil de visibilité doit être adoptée**, car la présence de résidus visibles peut être perçue comme inacceptable, même si elle est conforme aux critères de sécurité toxicologique.

Cependant, il est important de souligner que **l'application du concept de PDE ne doit en aucun cas justifier un nettoyage moins rigoureux**.

Enfin, lorsqu'une matière est utilisée par plusieurs donneurs d'ordre différents, et que les PDE transmises varient, **c'est la valeur la plus critique** (la plus basse) qui devra être retenue pour garantir un niveau de sécurité maximal.

7.1.8 Exemple de calcul de la PDE de l'acétonitrile

Si la PDE ne vous est pas donnée directement par le fournisseur, vous allez devoir l'estimer avec l'équation donnée précédemment :

$$PDE = \frac{NOAEL \times BW}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

Dans les données de sécurité préclinique de l'acétonitrile, on trouve que le NOEL est de 50,7mg/kg/jour chez le la souris.

Nous pouvons donc calculer la PDE :

$$PDE(\text{acétonitrile}) = \frac{50,7 \times 50}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4,22\text{mg/jour}$$

Les données retrouvées dans le Tableau V sont résumées dans la pharmacopée.(21)

Tableau V : Description de chaque facteur de pondération ainsi que leur correspondance pour l'exemple de l'acétonitrile

Légende : Ce tableau présente les valeurs spécifiques à utiliser pour ajuster les résultats d'études toxicologiques concernant l'acétonitrile. Les facteurs (F1 à F5) reflètent les considérations de variabilité inter-espèces, intra-espèces, durée des études, sévérité des effets indésirables et l'absence de NOEL (niveau sans effet observé) dans les études de référence. Ces valeurs sont utilisées pour évaluer de manière plus précise les risques associés à l'exposition à l'acétonitrile chez l'humain.

Facteurs	Correspondance	Valeurs à utiliser
F1 : prise en compte de la variabilité inter-espèces	Extrapolation souris vers humains	12
F2 prise en compte de la variabilité intra-espèces	Valeur donnée pour tous les solvants organiques et utilisé systématiquement dans la directive ICHQ3C	10
F3 : prise en compte de la durée de l'étude toxicologique de référence	Etude de 3 mois chez les rongeurs ou étude de 2 mois chez les non-rongeurs <i>La durée de l'étude a été de 13 semaines seulement</i>	5

F4 : prise en compte de la sévérité des effets indésirables	Toxicité fœtale associée à la toxicité maternelle <i>Pas de toxicité sévère n'a été rencontré</i>	1
F5 : prise en compte d'une correction si le NOEL est non établi	NOEL	1

7.2 Critères d'acceptation

7.2.1 Approche historique

Le critère de toxicité a considérablement évolué avec la mise à jour de l'annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication. Auparavant, ce critère reposait sur les trois approches principales suivantes :

1. Voie thérapeutique :

$$MACO(mg) = \frac{miniTD \times miniBS}{FS \times maxiDD}$$

2. Voie toxicologique :

$$MACO(mg) = \frac{NOEL \times miniBS}{FS \times maxiDD} = \frac{DL50 \times BW \times 5.10^{-4} \times miniBS}{FS \times maxiDD}$$

3. Valeur limite :

$$MACO (mg) = 10 \times miniBS$$

Définitions des termes utilisés :

- **MACO** (*Maximum Allowable Carryover*) : Report maximal autorisé, c'est-à-dire la quantité de produit transférable de façon acceptable du produit précédent au produit suivant.
- **miniTD** (*Minimum Therapeutic Dose*) : Dose thérapeutique minimale du produit précédent en mg.
- **miniBS** (*Minimum Batch Size*) : Taille de lot minimum du produit suivant en g ou mL.
- **NOEL** (*No Observed Effect Level*) : Niveau sans effet observé.
- **maxiDD** (*Maximum Daily Dose*) : Dose quotidienne maximale du produit suivant en g/j ou mL/j.
- **DL50** (*Dose létale 50*) en mg/kg → à ajuster pour que les unités correspondent à une exposition journalière en mg/kg/jour.
- **FS** (*Facteur de sécurité*) : Ce facteur reflète les interactions potentielles entre le produit précédent et le matériau suivant. Il doit être appliqué en cas de risque pour la sécurité des patients. En l'absence d'interactions identifiées, la valeur par défaut de SF est fixée à 1.
- **BW** (*Body weight*) : poids d'un adulte moyen en kg.

L'intérêt du calcul du MACO réside dans sa capacité à estimer la quantité acceptable de résidu du produit précédent, transférée dans le matériau suivant, sur la base des HBEL (Health-Based Exposure Limits).

Cependant, ces approches historiques manquaient de bases scientifiques solides. Elles reposaient notamment sur l'utilisation de la DL50, une donnée approximative et souvent inadéquate, ainsi que sur des facteurs de sécurité arbitraires. De surcroît, la valeur du NOEL était souvent estimée de manière imprécise, rendant ces calculs peu fiables. (12) (13) (15) (22)

7.2.2 Nouvelle approche

Depuis la mise à jour de l'annexe 15, le report maximal autorisé (MACO) doit être basé sur l'exposition journalière permise (PDE). La contamination croisée maximale autorisée d'un produit précédent A dans la dose journalière du produit suivant B est calculée à l'aide de la formule suivante, ajustée à la taille de lot du produit B :

$$MACO_{A \rightarrow B} = \frac{PDE_A \times BS_B}{DD_B}$$

Définitions des termes utilisés :

- **MACO** : Report maximal autorisé, c'est-à-dire la quantité de produit transférable de façon acceptable du produit précédent au produit suivant en mg.
- **PDE_A** (*Permitted Daily Exposure*) : Exposition journalière autorisée du produit précédent A en µg/jour ou mg/jour.
- **BS_B** (*Minimum Batch Size*) : Taille de lot minimum du produit suivant B en g ou mL.
- **DD_B** (*Maximum Daily Dose*) : Dose journalière maximum du produit suivant B en g/j ou mL/j.

En reprenant l'exemple de l'acétonitrile (produit A), et en se disant que le produit B a une taille de lot de 1kg ainsi qu'une dose thérapeutique maximum de 200mg, on obtient le calcul suivant :

$$MACO_{A \rightarrow B} = \frac{PDE_A \times BS_B}{DD_B} = \frac{4,22 \times 1 \times 10^6}{200} = 2,11 \times 10^4 mg$$

Il est donc autorisé de retrouver jusqu'à 21,1g de produit A dans le produit B.

La Figure 2 illustre la relation entre la taille du lot de production (B) et la concentration des traces résiduelles du produit A dans les médicaments finaux administrés aux patients.

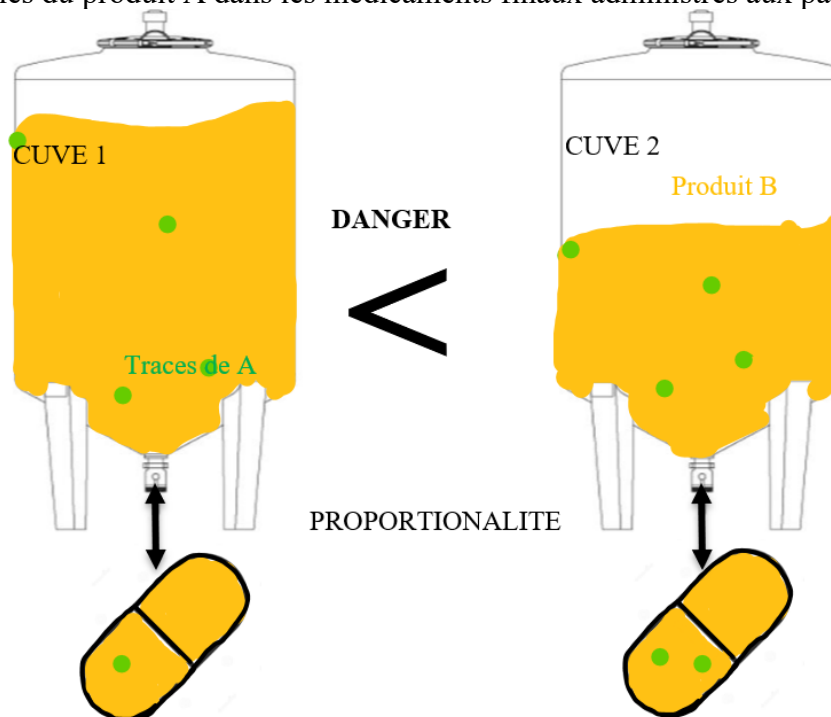


Figure 2 : Influence de la taille de lot sur la contamination résiduelle et l'exposition au patient

1. Les cuves de production :

- La cuve 1 contient un lot de produit B deux fois plus grand que la cuve 2. On y retrouve des **traces résiduelles (points verts)** du produit A issu d'un précédent lot.

2. Le principe de proportionnalité :

- Dans la cuve 1, le même résidu est dilué dans un plus grand volume de produit B, ce qui entraîne une concentration plus faible par unité de médicament.
- Dans la cuve 2, la quantité de résidu est la même, mais le volume de produit B est moindre, ce qui entraîne une **concentration plus élevée de résidu par unité de médicament**.

3. Impact sur le patient :

- La pilule issue du lot plus grand contient **moins de résidu** de produit A, rendant l'exposition du patient plus faible.
- La pilule issue du lot plus petit contient une **plus grande proportion de résidu**, ce qui peut représenter un risque plus élevé pour le patient.

4. Conclusion

Le danger de contamination résiduelle est inversement proportionnel à la taille du lot de production du produit B. Une même quantité de résidu aura un **impact plus significatif** lorsque le lot produit est plus petit, car la concentration par unité médicamenteuse sera plus élevée. Cette figure démontre le caractère essentiel de l'évaluation des **limites d'acceptation de contamination croisée** dans l'industrie pharmaceutique vis-à-vis des lots les plus petits.

7.2.3 Cas d'un train d'équipements multi-produits

Dans le cas d'un train d'équipements multiproduits, au lieu de calculer toutes les combinaisons croisées possibles, une approche matricielle « worstcase » peut être employée :

$$MACO (\mu g) = PDE_{min} \times \left(\frac{BS}{DD} \right)_{min}$$

- **PDE_{min}** : Exposition journalière minimale autorisée de tous les produits du train d'équipements
- **(BS/DD)_{min}** : ratio minimum taille de lot/dose journalière de tous les produits du train d'équipements.

7.2.4 Critères d'acceptation utilisant une limite interne

Certaines entreprises choisissent d'adopter une politique interne en définissant une limite de MACO plus élevée. Cette approche est souvent utilisée lorsque les résultats calculés avec les formules standards sont trop restrictifs ou lorsque les données toxicologiques des intermédiaires ne sont pas disponibles (13). Dans ce cas, une limite générale est appliquée selon la formule suivante :

$$MACO (\mu g) = Max_A \times BS_B$$

Définitions des termes utilisés :

- **MACO** : Report maximal autorisé, c'est-à-dire la quantité de produit transférable de façon acceptable du produit précédent au produit suivant.
- **Max_A** : concentration maximale autorisée du produit précédent A, selon les limites générales définies en mg/kg ou ppm.
- **BS_B** (*Minimum Batch Size*) : Taille de lot minimum du produit suivant B en g ou mL.

7.2.5 Cas particulier des macromolécules et des peptides thérapeutiques

Selon les BPF, paragraphe 10.6.1, les macromolécules et peptides thérapeutiques se dégradent ou se dénaturent lorsqu'ils sont exposés à des conditions extrêmes de pH ou de chaleur. Ces transformations les rendent pharmacologiquement inactifs, ce qui peut rendre une évaluation toxicologique inapplicable dans ces cas spécifiques. (13)

Ainsi, pour ces molécules, les critères d'acceptation sont définis en combinant les deux approches suivantes :

1. **1/1000^e de la dose thérapeutique** du produit précédent.
2. **Une limite générale de 10 ppm**, calculée comme dans les approches précédentes.

Après calcul des deux valeurs, **la valeur la plus basse est retenue**. La formule utilisée est la suivante :

$$MACO (mg) = \frac{DD_A \times BS_B}{DD_B}$$

Définitions des termes utilisés :

- **MACO** : Report maximal autorisé, c'est-à-dire la quantité de produit transférable de façon acceptable du produit précédent au produit suivant.
- **DD_A** (*Minimum Daily Dose*) : Dose journalière minimum du produit précédent A en g/j ou mL/j.
- **BS_B** (*Minimum Batch Size*) : Taille de lot minimum du produit suivant B en g ou mL.
- **DD_B** (*Maximum Daily Dose*) : Dose journalière maximum du produit suivant B en g/j ou mL/j.

7.2.6 Conclusion

La sélection de la méthode dépend du type de produit (chimique ou biologique) et des données disponibles (toxicologiques ou autres). Il convient d'utiliser le critère chimique le plus sévère.

L'approche basée sur le PDE est généralement privilégiée pour sa rigueur scientifique, tandis que les limites internes ou spécifiques aux macromolécules sont adaptées à des cas particuliers.

7.3 Le train d'équipement

Le **train d'équipement** désigne l'ensemble des surfaces partagées par deux produits au cours de leur fabrication, depuis la pesée des matières premières jusqu'au conditionnement final. Il s'agit des parties en contact direct ou indirect avec les substances actives, excipients ou agents de nettoyage. Ce concept ne correspond pas nécessairement à l'intégralité des équipements utilisés pour produire un lot, mais **uniquement aux équipements communs aux deux produits** dans le cadre de la validation du nettoyage.

Une attention particulière doit être portée à l'effet cumulatif des surfaces au sein du train d'équipement, comme souligné dans le paragraphe 10.6 des BPF. Pour simplifier les calculs, il est possible d'opter pour un "**worst-case train**", incluant tous les équipements potentiellement concernés.

Il est essentiel de bien connaître les procédés de fabrication pour identifier avec précision les équipements partagés. Cela **inclut également le petit matériel** souvent oublié, tels que spatules, pipettes ou louches, ainsi que les contenants intermédiaires. Enfin, certaines parties difficiles à nettoyer ou avec des surfaces de nature différente (inox, verre, téflon) nécessitent une validation spécifique. Pour ces cas, il peut être utile **de diviser le train d'équipement** en sections et de calculer les **résidus admissibles pour chaque partie**. (11) (22) (20)

7.4 Calcul de la limite d'acceptation par surface : LAS

Etant donné qu'il n'est pas possible d'écouvillonner l'intégralité de mes équipements, il est essentiel de déterminer la quantité maximale de résidu acceptable sur la surface échantillonnée. La **Limite d'Acceptation par Surface (LAS)** est une mesure clé dans l'évaluation de la propreté d'un train d'équipement. Elle **représente la quantité de résidu maximale acceptable par unité de surface des équipements partagés entre deux produits**. Cette valeur est calculée comme suit :

$$LAS (\mu g/cm^2) = \frac{MACO}{Surface_{Max}}$$

Définitions des termes utilisés :

- **MACO** : MACO le plus critique du train d'équipements en μg .
- **Surface_{max}** : Surface commune maximum partagée du train d'équipements en cm^2 .

Cette limite peut être ajustée par défaut à 10 ppm (10 μg de produit précédent par gramme de produit suivant) si la LAS calculée dépasse cette valeur.

$$LAS (\mu g/cm^2)_{limite} = 10 \times \frac{BS_{Min}}{Surface_{Max}}$$

Définitions des termes utilisés :

- 10 : valeur limite par défaut en ppm ou $\mu g/mL$.
- **BS_{min}** (*Minimum Batch Size*) : Taille de lot minimum de tous les produits du train d'équipements en mL.
- **Surface_{max}** : Surface commune maximum partagée du train d'équipements en cm^2 .

Pour les validations du nettoyage, la LAS est ensuite traduite en un critère d'acceptation (CA) spécifique à la méthode d'échantillonnage utilisée. (13) (11)

7.5 Calcul du critère d'acceptation dans les prélèvements de validation

Les critères d'acceptation pour les prélèvements sont définis selon la méthode utilisée :

Pour les prélèvements par rinçage :

$$CA_{rinçage} (\mu g/mL) = \frac{LAS \times Surface \text{ rinçée}}{volume \text{ de prélèvement}}$$

Pour les prélèvements par écouvillonnage

$$CA_{swabbing} (\mu g/mL) = \frac{LAS \times Surface \text{ écouvillonnée}}{volume \text{ de reprise}}$$

Définitions des termes utilisés :

- **LAS** : limite d'acceptation autorisée ramenée à la surface unitaire en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.
- **Surface rincée** : Surface de l'équipement prélevé par rinçage en cm^2 .
- **Volume de prélèvement** : volume de solvant utilisé pour le prélèvement par rinçage en mL.
- **Surface écouvillonnée** : Surface de l'équipement écouvillonnée pour le prélèvement en cm^2 .
- **Volume de reprise** : volume de solvant utilisé pour la reprise de l'écouvillon en mL.

Ces critères tiennent compte **du taux de recouvrement**, qui inclut la récupération (efficacité du prélèvement) et l'extraction (mise en solution du résidu collecté). Ils intègrent également les éventuelles dilutions ou concentrations réalisées avant l'analyse, selon la formule suivante :

$$\text{Résultat analytique} = \frac{\text{Valeur mesurée} \times \text{Facteur de dilution}}{\text{taux de recouvrement} \times \text{facteur de concentration}}$$

Les résultats des prélèvements sont comparés aux critères d'acceptation pour valider la propreté de l'équipement. Chaque partie du train d'équipement doit respecter les seuils établis pour éviter une contamination croisée. Si une surface dépasse la limite, il est possible que l'ensemble du train reste conforme à condition que la contamination cumulée respecte la MACO totale. (9) (11) (12)

7.6 Méthodes analytiques

Une fois le traceur et les critères d'acceptation définis, le **développement d'une méthode analytique** adaptée est essentiel pour **garantir la quantification des résidus et démontrer leur conformité aux seuils prédéfinis**. Cette méthode doit répondre aux exigences de sensibilité et de spécificité nécessaires pour identifier et quantifier précisément le traceur ou les résidus. (13) (15) (23) (24)

7.6.1 Exigences réglementaires

Les Bonnes Pratiques de Fabrication spécifient que :

- Les méthodes analytiques doivent être **validées** pour garantir leur fiabilité sur la plage de mesures concernée.
- Les techniques doivent inclure des critères de validation tels que **linéarité, spécificité, exactitude, limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ), répétabilité, reproductibilité, taux de recouvrement et stabilité des échantillons**. (7.6.5)
- Les paragraphes 10.6, 10.12 et 9 des annexes BPF stipulent que les méthodes doivent être adaptées aux résidus cibles, et que **l'inspection visuelle seule ne suffit pas** pour attester de la propreté.

7.6.2 Choix des méthodes analytiques

Le choix de la méthode analytique est un élément clé de la validation du nettoyage. Les méthodes doivent garantir que les **résidus mesurés après nettoyage sont inférieurs aux critères d'acceptation prédéfinis**. Les **méthodes spécifiques** (par exemple l'HPLC, CPG, ou spectrométrie de masse) permettent une **identification précise et quantitative des impuretés**. Cependant, dans certains cas, des **méthodes non spécifiques**, comme la conductivité ou le COT, peuvent être utilisées, sous réserve de démontrer leur adéquation par des études de corrélation avec les résidus recherchés.

Il est important de noter que dans certaines situations, comme lorsque des impuretés inconnues sont présentes, une méthode non spécifique peut être acceptée pour détecter ces impuretés globalement, à condition que les exigences de validation soient respectées. Une combinaison de méthodes peut également être employée pour atteindre la spécificité nécessaire.

Le choix de la méthode repose sur plusieurs facteurs :

- **Toxicité et dose thérapeutique** des composés.
- **Nettoyabilité** et solubilité des résidus.
- **Détectabilité** du traceur par les équipements disponibles.
- **Étape du cycle de vie** (développement, validation, monitoring).

7.6.3 Méthodes spécifiques vs méthodes non spécifiques

La distinction entre méthodes spécifiques et non spécifiques est essentielle pour choisir la meilleure approche analytique en fonction des besoins en matière de nettoyage, de validation, et de gestion des risques liés aux résidus. Le Tableau VI compare les deux types de méthodes sur plusieurs aspects clés.

Tableau VI : Comparaison des méthodes spécifiques et non spécifiques en analyse de résidus

Légende : Ce tableau compare les méthodes non spécifiques, qui permettent une évaluation globale de la contamination en mesurant tous les résidus présents, et les méthodes spécifiques, qui ciblent un contaminant précis pour une analyse plus détaillée et précise. Chaque méthode présente des avantages et des inconvénients adaptés à des contextes de risques différents.

Aspect	Méthodes non spécifiques	Méthodes spécifiques
Exemple	COT, conductivité, pH	HPLC, CG, spectrométrie de masse, spectrophotométrie UV/visible
Avantages	Rapides, universelles, faciles à utiliser car sans préparation préalable. Mesurent l'ensemble des résidus (contaminant cible et autres) présents, garantissant une évaluation globale de la contamination. Adaptées aux recettes de nettoyages qui dégradent l'actif.	Dosage uniquement du traceur recherché assurant une identification précise. Possibilité d'adapter aux eaux de rinçage et aux solvants utilisés
Inconvénients	Ne distinguent pas les polluants individuels Tendance à surestimer la quantité de résidu. En cas de non-conformité, une investigation avec des méthodes spécifiques est nécessaire pour comprendre l'origine du problème	Plus coûteuses, moins rapides Ne détectent pas nécessairement les produits de dégradation. Peu adaptées aux nettoyages qui dégradent l'actif (ex : vaccins)
Utilisation recommandée	Méthodes adaptées lorsque le risque de contamination est faible ou modéré. Elles permettent une surveillance globale rapide et économique.	Méthode indispensable dans des contextes de risque élevé ou lors d'une validation initiale, car elles offrent une quantification précise du résidu cible.

7.6.4 Méthodes d'échantillonnage

Une fois les méthodes analytiques spécifiques et non spécifiques définies, il est essentiel de s'assurer que l'échantillonnage reflète fidèlement les niveaux de contamination résiduelle sur les équipements. L'efficacité de la validation du nettoyage repose sur le choix d'une méthode d'échantillonnage adaptée, garantissant une collecte représentative des résidus potentiels.

Les deux approches les plus couramment utilisées sont l'échantillonnage par **écouvillonnage** et par **rinçage**. Chacune présente des avantages et des limitations qu'il convient d'évaluer en fonction du type d'équipement, de la nature des contaminants et des contraintes du procédé.

Le Tableau VII compare ces deux méthodes en mettant en évidence leur fonction, ainsi que leurs atouts et limites respectifs.

Tableau VII : Comparaison de la méthode d'échantillonnage par écouvillonnage et par rinçage avec leurs avantages et inconvénients

Légende : L'échantillonnage est une **étape clé** en validation du nettoyage. **L'écouvillonnage** est recommandé pour des surfaces spécifiques nécessitant une analyse précise, tandis que **le rinçage** est utile pour évaluer les résidus dans des zones difficiles d'accès. Chaque méthode présente des avantages et des limites, et leur choix dépend du processus de fabrication et des exigences réglementaires.

Méthodes	Fonction	Avantages	Inconvénients
Écouvillonnage (swabbing)	Permet une analyse ciblée des résidus présents sur une surface définie, avec une attention particulière aux taux de récupération. C'est la méthode privilégiée pour quantifier les résidus sur des surfaces spécifiques.	Compatible avec divers types d'équipements Permet une cartographie précise de la contamination résiduelle Offre une vérification ciblée des zones critiques Méthode privilégiée par la FDA	Nécessité de valider la méthode de prélèvement Validation de la méthode de prélèvements sur des surfaces planes Difficultés techniques pour prélever certaines surfaces Dépend du plan d'échantillonnage
Rinçage	Analyse des résidus présents dans les solutions de rinçage après nettoyage. Cette méthode est utilisée pour vérifier les résidus dans les zones difficiles d'accès.	Facile à mettre en œuvre Permet d'aller en contact avec des surfaces inaccessibles Méthode acceptée FDA sous conditions	Pas de cartographie de la contamination résiduelle Rendement du prélèvement Sécurité et coût si autre solvant que l'eau utilisé

7.6.5 Validation des méthodes analytiques

Les méthodes utilisées dans la validation du nettoyage doivent être rigoureusement validées pour répondre aux exigences définies par les lignes directrices telles que l'ICH Q2(R1).

Les paramètres à valider incluent :

- **Spécificité** : La méthode doit garantir que le signal détecté provient **exclusivement du traceur recherché**, sans interférence d'autres composants. Elle doit distinguer clairement le traceur ou les impuretés recherchées des autres composants (ex : solvants, détergents, ou contaminants de surface).
- **Linéarité** : La réponse de l'analyseur doit être proportionnelle à la concentration des résidus sur une plage appropriée. Exemple pratique :
 - Une gamme d'étalonnage est réalisée avec plusieurs dilutions
 - La linéarité est validée si le **coefficient de corrélation $R^2 \geq 0,995$** et si le coefficient de variation **est inférieur à 5%**
- **Exactitude** : La méthode doit refléter fidèlement la quantité réelle des résidus présents.
- **Limite de détection (LOD) et limite de quantification (LOQ)** :
 - La **LOD** est la plus faible quantité du traceur qui peut être détectée, même si elle n'est pas quantifiée avec précision.
 - La **LOQ** est la quantité la plus faible du traceur qui peut être quantifiée avec précision, garantissant ainsi une mesure précise des teneurs résiduelles.
- **Fidélité** : Elle comprend :
 - **Répétabilité** : Capacité à reproduire des résultats identiques dans des conditions identiques.
 - **Reproductibilité** : Résultats cohérents malgré des variations dans les conditions (opérateur, équipement, etc.).
- **Stabilité** : Les échantillons ne doivent pas se dégrader pendant le stockage ou l'analyse.
- **Taux de recouvrement** : Une étude de récupération est réalisée en simulant la contamination et en analysant le résidu récupéré. Les taux supérieurs ou égaux à 90 % sont généralement acceptables.

8 Critères de sélection des traceurs et gestion des contaminants (Paragraphe 10.7)

8.1 Les contaminants : maîtrise et prévention

La contamination est définie comme **l'introduction indésirable d'impuretés chimiques, microbiologiques ou particulaires dans les matières premières, les intermédiaires ou les produits finis**. Ces impuretés peuvent survenir à différentes étapes du processus industriel : échantillonnage, production, conditionnement ou reconditionnement. Le paragraphe 10.7 des BPF stipule que « *le risque présenté par la contamination microbienne et par endotoxine doit être pris en compte lors de l'élaboration des protocoles de validation du nettoyage* ». Ainsi, le choix des traceurs et des critères d'acceptation dépendra des contaminants recherchés et des risques à évaluer. (25) (26)

8.1.1 Typologie des contaminants

On distingue trois grandes catégories de contaminants :

- **Contaminants Particulaires** : Ce sont des particules solides indésirables, issues de diverses origines, qui ne font pas partie de la composition du produit fabriqué.
 - **Exemples** : Poussières, particules métalliques (usure des équipements), Particules de verre (ampoules, flacons), fibres textiles (vêtements de protection), cellules de peau mortes, cheveux.
 - **Origines** : Usure des équipements, articles de conditionnement, opérateurs (équipements de protection mal adaptés ou défaillants), matières premières et procédés de fabrication.

- **Risques** : Altération de la qualité du produit, obstruction de dispositifs médicaux, réactions indésirables chez le patient.
- **Contaminants Microbiologiques** : La contamination microbiologique résulte de la prolifération de microorganismes ou de la présence de leurs métabolites (ex. endotoxines). Ces microorganismes peuvent rapidement coloniser les surfaces si des conditions favorables sont réunies (température, humidité, pH, nutriments).
 - **Exemples** :
 - Bactéries : Bacilles Gram - (ex. *E. coli*), Gram + (ex. *Staphylococcus aureus*), Cocci Gram + ou –
 - Champignons, moisissures, levures
 - Virus dans les produits d'origine biologique
 - Endotoxines issues de la lyse de bactéries Gram -
 - **Origines** : Opérateurs, air ambiant, eau, matières premières, équipements mal nettoyés ou mal désinfectés.
 - **Risques** :
 - Risque infectieux : capacité des microorganismes à provoquer des maladies (ex. *S. aureus* dans les produits injectables).
 - Risque toxique : production de toxines ou création de biofilms pouvant altérer la fabrication et la sécurité des produits.
- **Contaminants Chimiques** : Ces contaminants incluent des substances chimiques indésirables qui peuvent migrer ou persister dans les produits fabriqués.
 - **Exemples** :
 - Résidus de produits de nettoyage (détergents, solvants),
 - Résidus du produit précédent (contamination croisée entre produit A et produit B),
 - Impuretés issues des matières premières
 - **Origine** : Processus de nettoyage insuffisant, contamination croisée entre produits, matières premières de qualité variable.
 - **Risques** :
 - Toxicité pour le patient (ex : présence de solvants résiduels).
 - Altération des propriétés du produit (modification chimique ou dégradation).
 - Défaillance dans les contrôles qualité et rejet de lots.

Ces contaminants peuvent être présents en quantités infimes, nécessitant des méthodes de détection sensibles adaptées à leur nature (ex : parties par million (ppm) pour les contaminants chimiques, comptage particulaire, UFC (Unités Formant Colonies) pour les contaminants microbiologiques).

8.1.2 Contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique

Bien que la **contamination croisée** soit généralement chimique, le risque d'une contamination d'un produit fini **par des microorganismes** ou des **particules** doit également être pris en compte. Cette section est donc dédiée à cette problématique spécifique, qui représente un enjeu majeur en industrie pharmaceutique.

La contamination croisée se produit **lorsqu'un produit, un principe actif ou un contaminant chimique, microbiologique ou particulaire provenant d'un lot précédent ou d'une source externe se retrouve dans un lot ultérieur**. Ce phénomène peut altérer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fabriqué, compromettant ainsi la conformité réglementaire et la santé des patients. (25)

- Exemple de contamination croisée : Ce phénomène peut se manifester sous différentes formes, qu'il s'agisse de résidus chimiques, microbiologiques ou particulaires, pouvant compromettre la qualité du produit fini.
 - **Contamination chimique** : présence de résidus de principe actif d'un médicament dans un autre produit fabriqué sur la même ligne.
 - **Contamination microbiologique** : développement de bactéries ou de moisissures sur des équipements mal nettoyés, pouvant contaminer un produit stérile.
 - **Contamination particulaire** : transfert de poussières ou de particules métalliques d'un lot à l'autre en raison d'un nettoyage insuffisant.
 - **Contamination par contact indirect** : migration de contaminants via les vêtements, les gants ou les outils des opérateurs.
- **Origines de la contamination croisée** : Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de la contamination croisée, allant d'un nettoyage insuffisant à une mauvaise gestion des flux de production et des interventions humaines.
 - **Partage d'équipements** : L'utilisation des mêmes machines pour différents produits sans validation du nettoyage adéquate peut laisser des résidus indésirables.
 - **Procédures de nettoyage inefficaces** : Un protocole mal défini ou mal exécuté peut ne pas éliminer totalement les contaminants.
 - **Dispersion par l'air** : Les particules fines, les aérosols ou les vapeurs chimiques peuvent être transportés et se déposer sur les surfaces critiques.
 - **Erreur humaine** : Une mauvaise manipulation, un non-respect des procédures ou un changement de lot mal maîtrisé peuvent entraîner un transfert involontaire de contaminants.
- **Risques associés** : Les conséquences d'une contamination croisée peuvent être critiques, impactant aussi bien la sécurité des patients que la conformité réglementaire et la viabilité économique de la production.
 - **Impact sur la sécurité du patient** : Un principe actif non prévu ou tout autre contaminant peut entraîner des effets indésirables graves.
 - **Perte d'efficacité du produit** : Une interaction chimique entre contaminants et formulation peut altérer la stabilité du médicament.
 - **Non-conformité réglementaire** : Un dépassement des seuils de contamination peut entraîner le rejet de lots, des rappels de produits et des sanctions réglementaires.
 - **Conséquences économiques** : La contamination croisée peut engendrer des coûts liés à la destruction de lots, aux investigations et aux améliorations des processus de production.

Pour minimiser ces risques, des stratégies strictes sont mises en place, telles que la validation rigoureuse du nettoyage, la séparation physique des zones de production, l'utilisation d'équipements dédiés ou à usage unique, ainsi que la surveillance environnementale et analytique régulière.

8.1.3 L'approche des 5M

Les entreprises pharmaceutiques s'appuient sur une analyse systématique basée sur les 5M (Figure 3) afin de maîtriser la contamination :

1. **Main-d'œuvre** : Former et sensibiliser les opérateurs aux bonnes pratiques de fabrication et aux protocoles de nettoyage.
2. **Matériel** : Effectuer une maintenance régulière et valider le nettoyage des équipements.

3. **Matières** : Contrôler la qualité des matières premières et des solvants.
4. **Milieu** : Surveiller l'environnement (air, eau, surfaces, particules).
5. **Méthodes** : Suivre des protocoles validés et adopter une approche basée sur le risque.

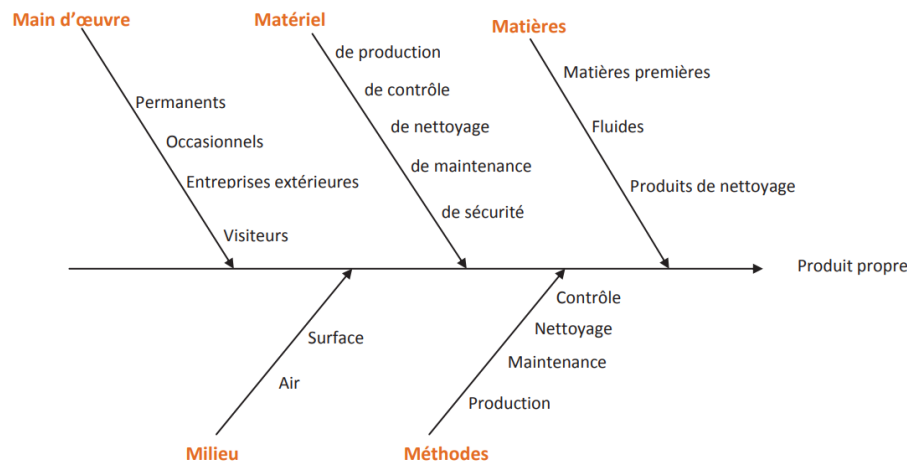


Figure 3 : Approche 5M pour déterminer les sources de contamination

Légende : Les 5M (Main-d'œuvre, Méthode, Matériel, Milieu, et Matière) sont des éléments essentiels à surveiller et analyser dans la production pour garantir un produit de qualité et sans défaut. Chaque "M" joue un rôle crucial : la **Main-d'œuvre** doit être formée et motivée, la **Méthode** doit être standardisée et optimisée, le **Matériel** doit être en bon état et adapté, le **Milieu** de production doit être propre et sécurisé, et les **Matières** doivent être de qualité et conformes aux spécifications.

8.2 Le choix des traceurs

La prévention et la maîtrise des contaminants sont des enjeux cruciaux pour garantir la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques. La compréhension approfondie des types de contaminants, de leurs sources et des vecteurs de propagation permet de mieux orienter les stratégies de contrôle. Afin de répondre à ces enjeux, il est essentiel de choisir des **traceurs adaptés** lors des validations du nettoyage. Ces traceurs, sélectionnés en fonction des contaminants ciblés, jouent un rôle central pour garantir la pertinence et l'efficacité des protocoles de validation.

En lien avec les contaminants existants et notre matrice de production, nous sommes en capacité de définir les traceurs qui seront à considérer lors de notre validation du nettoyage.

On retrouve principalement :

- Les **traces visuelles**, qui permettent d'identifier la présence de résidus à l'œil nu.
- Le **principe actif du produit le plus difficile à nettoyer**, afin d'évaluer la capacité de nettoyage du système.
- Le **principe actif du produit le plus « toxique »**, pour s'assurer qu'aucune contamination ne persiste.
- Les **résidus des agents de nettoyage**, mesurés par des paramètres comme le pH, la conductivité ou des méthodes spécifiques pour vérifier l'absence de traces de produits de nettoyage.
- La **contamination microbienne**, incluant le bioburden et les germes spécifiés, afin d'assurer la conformité microbiologique.
- Les **endotoxines**, pour vérifier l'absence de contaminations susceptibles d'affecter la sécurité d'utilisation du produit.

Le choix des traceurs est donc une étape clé dans la validation du nettoyage, car il permet d'évaluer avec précision l'efficacité du procédé en fonction des risques spécifiques à chaque production. Une sélection rigoureuse et justifiée des traceurs garantit non seulement la conformité réglementaire, mais aussi la sécurité des patients en limitant les risques de contamination croisée.

9 Les Holding Times (Paragraphe 10.8)

9.1 Définitions

L'ensemble des réglementations demande d'inclure **les temps sales et propres** (Figure 4) dans la stratégie de validation du nettoyage.

Les BPF nous disent « L'influence du temps écoulé entre la fabrication et le nettoyage, et du temps écoulé entre le nettoyage et l'utilisation doit être prise en compte pour définir la durée maximale de l'état sale et de l'état propre dans le procédé de nettoyage ».

Le **délai sale ou Dirty Holding Time (DHT)** correspond à la période entre la fin d'une production et le début du nettoyage des équipements. L'objectif est de déterminer pendant combien de temps l'équipement peut rester souillé sans risquer de développer des contaminants microbiens ou rencontrer des difficultés de nettoyage. Le DHT permet de planifier de manière souple les activités de nettoyage et de production afin d'assurer une certaine souplesse au planning et aux équipes. Plus le temps entre la fin d'utilisation de l'équipement et son nettoyage est grand, plus le nettoyage va être difficile.

Le **délai propre ou Cleaning Holding Time (CHT)** correspond au temps qu'il est possible de laisser son équipement propre entre la fin du nettoyage et la reprise de la production. Ce temps permet d'assurer que l'équipement peut être directement utilisé sans nécessiter un nouveau nettoyage. (15)

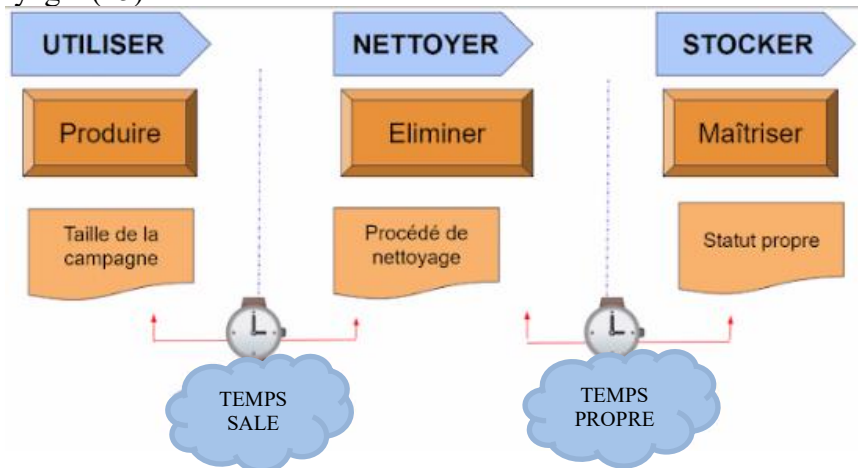


Figure 4 : Gestion du temps sale et du temps propre en VN

Légende : Cette image illustre le cycle de production en environnement de validation des nettoyages. Trois étapes clés sont présentées :

1. **Utiliser** : La production entraîne un état **sale** en raison de l'accumulation de résidus.
2. **Nettoyer** : Un procédé de nettoyage est appliqué pour **éliminer** les impuretés et restaurer la propreté.
3. **Stocker** : Une fois propre, l'équipement est maintenu dans un **statut propre** pour éviter toute recontamination avant la prochaine utilisation.

Le schéma met en évidence la gestion du **temps sale** (période où l'équipement est contaminé) et du **temps propre** (période où il est maintenu en état validé).

9.2 Importance de la validation des temps de nettoyage

La validation des temps de nettoyage est essentielle pour contrôler le **niveau de contamination microbiologique**, en garantissant que notre équipement demeure propre et sec, tout en respectant des conditions de stockage clairement définies et reproductibles. Cela permet également de préserver l'état validé en assurant une **reproductibilité** efficace des procédures de nettoyage et en identifiant d'éventuelles dérives.

10 Travail en campagne (Paragraphe 10.9)

La validation du nettoyage après un **travail en campagne** est une étape cruciale dans la gestion de la propreté des équipements, en particulier pour les productions en série. Une campagne est définie **comme une série de lots d'un même produit fabriqués de manière consécutive, sans changement majeur d'équipement ou de produit**. (27) Voici les principales considérations pour une validation efficace :

10.1 Validation par lot ou par campagne

La validation peut être réalisée :

- **Par lot individuel** : chaque lot est soumis à une validation du nettoyage. Cette méthode est rigoureuse mais peut être peu pratique pour des volumes élevés de production.
- **Par campagne** : elle consiste à valider le nettoyage après une série de lots consécutifs. Par exemple, si une campagne comprend 5 lots et que les résultats de nettoyage sont conformes après validation, le procédé sera validé pour des campagnes futures de 5 lots.

En cas de validation sur des campagnes de longueurs différentes, le nombre minimal de lots communs dans les validations successives déterminera la limite validée.

Par exemple, si une première validation est effectuée sur 6 lots, la deuxième sur 5 lots et la troisième à nouveau sur 6 lots, la validation sera établie pour des campagnes de 5 lots.

10.2 Durée et nombre de lot par campagne

La validation d'un nettoyage, après travail en campagne, doit intégrer deux paramètres essentiels :

1. **Le nombre de lots** : reflète la charge cumulée sur les équipements.
2. **La durée de la campagne** : les résidus sur les surfaces d'équipement peuvent se dégrader au fil du temps (exposition à la chaleur, à l'humidité ou à la lumière), ce qui peut influencer la difficulté de nettoyage.

Ces deux aspects doivent être intégrés dans le protocole de validation pour garantir une propreté adéquate à la fin de chaque campagne.

10.3 Equipements concernés

Le travail en campagne est applicable :

- Aux équipements **mono-produits** (dédiés à un seul produit).
- Aux équipements **multiproduits**, où des résidus d'un produit peuvent interférer avec un autre.

Dans les deux cas, il est indispensable de prendre en compte **les paramètres critiques et les surfaces difficiles d'accès** pour garantir **l'absence de contamination croisée**.

10.4 Nettoyage intermédiaire et nettoyage complet

Les **nettoyages intermédiaires** réalisés entre les lots d'une campagne **ne font pas partie du périmètre de validation de la campagne**. Ces nettoyages dits « mineurs » (par exemple, aspiration de résidus pour les solides ou rinçage à l'eau pour les liquides) ne nécessitent pas de validation distincte.

Toutefois, leur impact sur l'efficacité du nettoyage complet, réalisé à la fin de la campagne, doit être étudié. En effet, ces nettoyages intermédiaires peuvent modifier la nature des résidus ou leur adhérence, rendant le nettoyage final plus ou moins difficile.

10.5 Conditions de validation et cas des campagnes longues

Lors de la validation par campagne, il est recommandé d'inclure des conditions de « pire cas », telles que :

- Le **nombre maximum de lots** dans une campagne.
- La **durée maximale d'une campagne**.
- Des paramètres critiques comme la température, la concentration des agents nettoyants ou le temps de maintien avant nettoyage (DHT).

Dans certains cas, il peut être difficile de planifier trois campagnes consécutives avec le même nombre de lots maximal. Une alternative consiste à valider d'abord une longueur minimale de campagne (par exemple, 5 lots), puis à étendre cette validation à des campagnes plus longues en analysant les données issues des campagnes initiales.

10.6 Approches en développement

Lors de la phase de conception du procédé de nettoyage, des **études spécifiques** peuvent démontrer que la **difficulté de nettoyage reste constante**, quelle que soit la longueur de la campagne. Si ces données sont disponibles, la validation peut être réalisée pour des campagnes de différentes longueurs, sans nécessiter de runs supplémentaires.

10.7 Conclusion

La validation après travail en campagne est un compromis entre **robustesse, flexibilité et maîtrise des procédés**. Une approche bien structurée permet :

- De garantir la sécurité et la qualité des produits.
- De limiter les efforts de validation tout en maintenant une assurance qualité élevée. En combinant des analyses de risques, une étude des conditions de pire cas et des validations progressives, les campagnes peuvent être gérées efficacement, que ce soit pour des équipements mono-produits ou multiproduits.

11 Sélection et justification du pire cas en validation du nettoyage (Paragraphe 10.10)

11.1 L'approche pire-cas ou Worst Case (WC)

11.1.1 Principe

Comme nous l'avons dit précédemment, il va être nécessaire de valider **chaque recette de nettoyage existante**.

Dans un contexte de production pharmaceutique multiproduit sur des équipements souvent non dédiés, il est très difficile et coûteux de valider toutes les combinaisons de produits pour chaque recette de nettoyage pour chaque équipement.

Depuis la mise à jour de l'annexe 15, les BPF dans le paragraphe 10.10 nous autorisent à utiliser un **modèle de validation par le choix du pire-cas** :

« En cas d'utilisation d'une approche par le pire cas comme modèle de validation du nettoyage, une justification scientifique doit être fournie pour la sélection du pire cas et l'incidence des nouveaux produits sur le site doit être évaluée. Les critères pour définir le pire cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique » (28)

Ce modèle vise à travailler avec un **représentant pire-cas choisi au sein d'un groupe de produits**. Un groupe va être défini **pour un procédé de nettoyage, un train d'équipement donnés et éventuellement par type de produit selon leur forme galénique**.

La validation de ce produit pire cas validera le nettoyage de tous les produits du groupe.(17)

Attention, il est précisé qu'une « justification scientifique doit être fournie ». Pour permettre cette justification, il est recommandé d'utiliser **une approche matricielle** afin de visualiser les différents groupes existants sur le site et ainsi définir un représentant pour chaque groupe.

La méthode de groupage « worst case » ou « pire cas » réside dans :

- La réalisation d'une **matrice** qui croise les produits fabriqués et les équipements pour chacun des procédés de nettoyage.
- La constitution de **familles d'équipements et de produits** fabriqués pour chacun des procédés de nettoyage.

La validation **uniquement du pire cas pour chaque famille**, entraînant la validation de facto de la famille.

Remarque : l'états des lieux des équipements, produits, procédés de nettoyage permet aussi de rationaliser ce qui est découvert sur le terrain : le matériel non utilisé, les parties d'équipements à dédier ou à usage unique, les procédures manquantes ou trop nombreuses ou à optimiser, les agents de nettoyage redondants.

C'est le moment ou jamais de rationaliser ses procédés avant le début de la validation.

Cette approche matricielle permet également d'évaluer l'incidence de l'arrivée d'un nouveau produit sur le site.

Les critères de définition du pire-cas sont, comme précisés dans l'annexe 15 : **la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité thérapeutique**. Ces 4 critères permettent *in fine* de calculer un **score de criticité** nous permettant donc de choisir les pires cas de chaque famille.

Une cotation est ensuite définie pour chaque critère.

Un score de criticité est alors calculé pour chaque produit en additionnant chaque cotation et en appliquant une pondération individuelle pour chaque critère. Les produits peuvent alors être classés en fonction de la valeur de ce score de criticité.

11.1.2 Détermination du critère solubilité

11.1.2.1 Le solvant

Le premier critère dont nous parle l'annexe 15 est la **solubilité** : solubilité des molécules actives ou molécules d'intérêt. Généralement, on prend en compte la **solubilité dans le solvant** servant au nettoyage, qu'il soit aqueux ou non aqueux. En général, le solvant utilisé est **l'eau** : eau purifiée ou eau pour préparations injectables.

Il peut être nécessaire de regarder la solubilité en fonction du pH, de la température ou de tous paramètres pertinents.

11.1.2.2 L'origine des données

Plusieurs moyens existent pour obtenir la solubilité de nos matières :

- Les monographies de la pharmacopée européenne. (29)
- La **section 9- propriétés physique et chimique dans la fiche de données de sécurité**. (30)
- Les tests internes.
- Les Handbooks, Index, ...

Il sera important de préciser l'origine des données utilisés dans la documentation.

11.1.2.3 Index de solubilité

Une fois la solubilité des matières établie, il est possible de réaliser un **index de cotation**. Il n'y a pas d'index de cotation pré-établi. Il convient à chaque site industriel de réaliser sa propre cotation en fonction de tous les paramètres recueillis. Néanmoins, il est possible de se baser sur les critères décrits dans la Pharmacopée Européenne (PE). Le Tableau VIII présente un exemple d'index de cotation de l'eau exprimé en mL/g (mL de solvant par gramme d'actif) selon les prescriptions générales de la PE.

Tableau VIII : Exemple de classification des substances selon leur solubilité dans l'eau en mL/g selon la Pharmacopée Européenne

Légende : Ce tableau présente les critères de solubilité des substances dans l'eau, exprimés en millilitres par gramme (ml/g), et leur cotation correspondante. Plus la valeur de **CS (Critères de Solubilité)** est faible, plus la substance est soluble. La classification va de **1 (très soluble ou miscible)** à **7 (pratiquement insoluble ou insoluble)**, permettant d'évaluer rapidement la solubilité d'un composé.

Critères de solubilité dans l'eau (CS en ml/g)	Cotation
$CS \leq 1$ ou très soluble ou miscible	1
$1 < CS \leq 10$ ou facilement soluble	2
$10 < CS \leq 30$ ou soluble	3
$30 < CS \leq 100$ ou assez soluble ou légèrement soluble ou partiellement soluble	4
$100 < CS \leq 1000$ ou peu soluble	5
$1000 < CS \leq 10\,000$ ou très peu soluble ou très légèrement soluble	6
$CS > 10\,000$ ou pratiquement insoluble ou insoluble	7

11.1.3 Détermination du critère nettoyabilité

Pour déterminer la **nettoyabilité** d'un produit, plusieurs méthodes existent.

Le sondage :

Pour un produit déjà fabriqué sur le site, le critère de nettoyabilité peut être déterminé d'après **l'expérience des opérateurs** intervenant dans les procédés de nettoyage. Cette évaluation repose sur un **questionnaire** structuré, regroupant l'ensemble des produits et des méthodes de nettoyage utilisées, et interrogeant les opérateurs sur la difficulté de nettoyage de chaque produit.

On y retrouve généralement 3 ou 4 propositions : facile à nettoyer, moyennement facile ou difficile à nettoyer.

Une cotation est attribuée à chaque niveau de difficulté, comme illustré dans le Tableau IX, afin de quantifier et comparer la nettoyabilité des produits.

Lors de la récupération des données de sondage, le critère retenu pour un produit donné est celui qui obtient la **majorité absolue**.

Tableau IX : Cotation de la nettoyabilité des produits basés sur un sondage.

Légende : Ce tableau présente un exemple de cotation standardisée permettant d'évaluer la difficulté de nettoyage des produits sur la base d'un sondage auprès des opérateurs. Cette approche facilite la prise de décision en matière de sélection des procédures de nettoyage.

Critères de nettoyabilité du produit	Cotation
Facile à nettoyer	1
Moyennement facile	4
Difficile à nettoyer	7

Cette méthode a ses limites car elle se base sur des **avis subjectifs** et ne permet pas d'être utilisée pour les nouveaux produits même s'il est possible d'estimer une note pour les nouveaux produits qui ont des caractéristiques similaires à des produits connus sur le site.

C'est pourquoi on effectue souvent une étude complémentaire en laboratoire.

Les essais en laboratoire :

Les essais en laboratoire sont une méthode essentielle pour évaluer la nettoyabilité d'un produit avant son intégration dans un processus industriel. Cette approche permet de **simuler le nettoyage d'un produit sur des coupons**, généralement des plaques en inox, dans des conditions aussi proches que possible de celles rencontrées en production. L'objectif est de quantifier l'efficacité du nettoyage et d'obtenir des données objectives grâce à des analyses précises.

Le protocole des essais en laboratoire suit plusieurs étapes essentielles, détaillées ci-dessous et résumées dans la Figure 5 :

1. Préparation du test

- Une **quantité connue** du produit à tester est préparée afin d'assurer une reproductibilité des essais.
- Des **supports représentatifs** du matériel industriel sont sélectionnés (ex. plaques en inox) pour le dépôt du produit.

2. Dépôt du produit sur le coupon

- Le produit est appliqué de manière homogène sur la surface du coupon afin de simuler une contamination réelle.
- Un temps de **séchage ou de stabilisation** peut être appliqué pour reproduire les conditions de production (ex. dépôt laissé sécher à température ambiante).

3. Procédure de nettoyage

- Le coupon est soumis à un **nettoyage selon une méthode standardisée** (par exemple, un protocole validé de nettoyage en place (NEP) ou un nettoyage manuel).
- Les paramètres de nettoyage TACT sont soigneusement contrôlés et enregistrés.

4. Analyse des résidus restants

- Après nettoyage, un **contrôle analytique** est effectué pour mesurer la quantité de résidus restants sur la surface du coupon.
- Différentes techniques analytiques peuvent être utilisées en fonction du produit testé
 - **Spectrophotométrie UV**
 - **Chromatographie (HPLC, GC)**
 - **Conductimétrie ou COT (Carbone Organique Total)**
- Cette étape permet d'obtenir des **valeurs chiffrées objectives** sur l'efficacité du nettoyage.

5. Interprétation des résultats et classification

- Les résultats obtenus sont comparés aux **critères d'acceptabilité** définis par l'entreprise ou la réglementation.
- Le produit testé est ensuite **classé selon son degré de nettoyabilité**, ce qui permet d'adapter les protocoles de nettoyage en production et d'anticiper les éventuelles difficultés.



Figure 5 : Schéma illustrant le déroulement des essais en laboratoire pour l'évaluation de la nettoyabilité d'un produit

Les essais en laboratoire présentent plusieurs avantages pour l'évaluation de la nettoyabilité des produits.

Tout d'abord, ils permettent d'obtenir une **évaluation fiable et objective**, car les résultats sont basés sur des analyses quantitatives précises, offrant ainsi des données chiffrées sur l'efficacité du nettoyage.

Ensuite, cette approche aide à **anticiper les difficultés de nettoyage** en testant de nouveaux produits avant leur introduction en production, ce qui permet d'identifier les éventuels résidus difficiles à éliminer et d'adapter les méthodes en conséquence.

De plus, les essais en laboratoire contribuent à l'**optimisation des protocoles de nettoyage** en ajustant les paramètres tels que le choix du détergent, la température ou le temps de contact, afin d'améliorer l'efficacité du nettoyage tout en réduisant les coûts et l'impact environnemental. Enfin, ces tests garantissent une **meilleure conformité réglementaire**, en s'assurant que les méthodes de nettoyage respectent les normes en vigueur et les exigences de qualité. Ainsi, cette démarche permet d'assurer un processus de nettoyage robuste, maîtrisé et adapté aux exigences industrielles.

La formulation

La nettoyabilité d'un produit peut également être déterminée en analysant sa **formule et sa forme pharmaceutique**. Cette méthode repose sur l'étude des **composants et de la galénique** du produit afin d'évaluer son potentiel de difficulté de nettoyage. Pour ce faire, il est nécessaire de récupérer la **composition détaillée** de chaque produit et d'établir des **organigrammes décisionnels** permettant de classer leur nettoyabilité en fonction des ingrédients présents. Certains éléments sont connus pour compliquer le nettoyage, tels que :

- **Les liants et agents de viscosité** (ex. cellulose, polymères, gommes) qui favorisent l'adhésion du produit aux surfaces.
- **Les produits gras** (huiles, cires, silicones) qui sont difficiles à éliminer avec des détergents aqueux.
- **Les oxydes minéraux** (dioxyde de titane, silicates) qui peuvent laisser des résidus persistants.
- **Les colorants et pigments** qui ont tendance à se fixer aux équipements.

À partir de ces composants, un **index de nettoyabilité** est attribué, classant les produits du plus facile au plus difficile à nettoyer.

Prenons l'exemple de l'acide hyaluronique. L'acide hyaluronique est un polymère naturel souvent utilisé pour ses propriétés hydratantes et viscoélastiques. Dans les formulations injectables, il est souvent associé à des agents de viscosité pour maintenir la consistance de la solution. Les agents de viscosité (comme certains types de polymères ou de gélifiants) peuvent rendre le nettoyage plus difficile en augmentant l'adhésion du produit aux surfaces de l'équipement, rendant nécessaire l'utilisation de solvants ou de détergents plus spécifiques pour les éliminer efficacement.

Sur la base de ces composants, la solution injectable à l'acide hyaluronique pourrait recevoir un **index de nettoyabilité moyen à difficile**. Les agents de viscosité (polymères), les excipients gras (glycérine), et les colorants sont les principaux facteurs qui compliquent le nettoyage, surtout dans des équipements où des résidus peuvent se fixer sur les parois internes des flacons ou des tuyaux.

Pour évaluer la nettoyabilité, on pourrait établir un organigramme décisionnel qui classe les produits en fonction de la composition :

1. **Produit avec agents de viscosité et/ou gras** : Nettoyage difficile → nécessite des solvants spécifiques ou des détergents puissants.
2. **Produit sans agents gras ou avec excipients facilement solubles** : Nettoyage facile → détergents aqueux standards peuvent suffire.
3. **Produit contenant des pigments ou colorants** : Risque moyen → peut nécessiter des cycles de nettoyage plus longs ou des agents spécialisés.

Un produit injectable comme l'acide hyaluronique, avec des composants comme des polymères visqueux et des excipients gras, requiert donc une attention particulière dans le processus de nettoyage. Cela peut entraîner un nettoyage plus complexe et plus long, d'où la nécessité de suivre des procédures de nettoyage rigoureuses et de faire appel à des technologies de nettoyage adaptées à la formulation.

Cette méthode, bien que pertinente, repose sur une **approche subjective** qui nécessite une connaissance préalable approfondie des produits pour être véritablement efficace.

11.1.4 Détermination du critère de toxicité

Le **critère de toxicité** a déjà été abordé dans le paragraphe 7. Une fois la PDE (Permitted Daily Exposure) des produits déterminés, il est possible d'attribuer un indice de cotation basé sur une échelle de risque associée à la PDE (Tableau X).

Tableau X : Cotation du risque toxicologique en fonction de la PDE

Légende : Ce tableau présente l'échelle de cotation utilisée pour évaluer le risque toxicologique d'un produit en fonction de sa PDE. Chaque plage de PDE est associée à un indice de cotation, allant de 1 (risque faible) à 7 (risque élevé), permettant ainsi de déterminer le niveau de toxicité du produit.

PDE (µg/jour)	Cotation
PDE<10	7
10≤PDE<100	5
100≤PDE<1000	4
1000≤PDE<10 000	3
10 000≤PDE	1

Exemple d'interprétation :

Un produit ayant une PDE de 8µg/jour signifie qu'une exposition quotidienne à cette quantité ne présente pas de risque significatif pour la santé. Ainsi, plus la PDE est élevée, plus la dose requise pour engendrer des effets néfastes est importante. C'est pourquoi une PDE plus élevée correspond à un risque plus faible, et donc à une cotation de risque plus basse.

Cependant, ce tableau présente des limites qui peuvent affecter la précision et la pertinence de l'évaluation du risque toxicologique en fonction de la PDE. En effet, les plages de PDE peuvent créer des écarts artificiels entre des substances dont la différence réelle de toxicité est en réalité négligeable. Par exemple, un produit ayant une PDE de 99µg/jour sera classé dans une catégorie de risque plus élevée qu'un produit ayant une PDE de 101µg/jour.

Pour contourner ces limitations, il est possible de calculer une cotation plus précise en utilisant une **approche continue**. Celle-ci consiste à appliquer une formule logarithmique, qui permet de donner une cotation directement basée sur la PDE individuelle :

$$\text{Cotation Toxicité} = -\log_{10}(\text{PDE}) \text{ (en g/jour)}$$

Cette méthode offre une échelle continue, sans seuils fixes, et **permet de différencier** plus précisément les produits ayant **des PDE proches**, améliorant ainsi l'évaluation du risque. (17)

En résumé, l'index traditionnel ne prend pas en compte la continuité du risque parce qu'il utilise des plages fixes qui attribuent la même cotation à des produits ayant des PDE proches, sans tenir compte des différences exactes entre elles. L'approche logarithmique, en revanche, permet de donner une évaluation plus fine et continue du risque, ce qui améliore la précision de l'évaluation toxicologique.

11.1.5 Détermination du critère activité thérapeutique

L'activité thérapeutique est le quatrième critère des BPF servant à la définition d'un pire cas. Ce critère est basé sur la **dose journalière maximale** qui correspond à la posologie maximum du produit. Elle est déterminée à partir des données présentes dans la notice du produit (posologie) ou bien fournie par le donneur d'ordre.

Plus la dose journalière est faible, plus l'activité thérapeutique de l'actif est forte.

Dans le cas d'une production pharmaceutique multiproduit, le problème se pose de la multiplicité des doses rencontrées en fonction des produits, de leurs formes galéniques, de leurs voies d'administration etc. Il est donc difficile de créer un index de cotation car il n'existe pas de table ou bien d'échelle sur laquelle se fonder.

Une approche **par la méthode des quartiles** est possible : comme le montre le Tableau XI, chaque quartile correspond à chacune des trois valeurs qui divisent les données d'une population en quatre parts égales, de sorte que chaque partie représente $\frac{1}{4}$ de cette population. Cette méthode permet de discriminer des valeurs proches.

Tableau XI : Index de cotation de l'activité thérapeutique basé sur la méthode des quartiles

Légende : Cotation de la dose quotidienne (DD) en mL/jour ou g/jour/kg selon sa répartition en quartiles. Une cotation plus élevée correspond à une dose plus faible.

Daily dose (mL/jour ou g/jour/kg)	Cotation
DD > 3 ^e quartile	1
2 ^e quartile < DD ≤ 3 ^e quartile	3
1 ^{er} quartile < DD ≤ 2 ^e quartile	5
DD ≤ 1 ^{er} quartile	7

11.1.6 Calcul du score de criticité

Une fois que les 4 critères ont été évalués pour chacun des produits présents sur le site, nous allons pouvoir calculer un score de criticité pour chaque produit.

Pour ce calcul, il vous faudra additionner la cotation de chacun des 4 critères pondérée par un coefficient qui doit être défini et justifié. Cette pondération permet d'attribuer une importance relative à chacun des critères vis-à-vis du nettoyage. Le Tableau XII présente un exemple de matrice de cotation des 4 critères WC ainsi que le calcul du score de criticité, qui pourra être utilisé lors des inspections pour évaluer l'impact du nettoyage sur la sécurité et la qualité des produits. Par ailleurs, le tableau XIII donne un exemple de pondération attribuée à chacun des critères

Tableau XII : Exemple de Matrice de cotation des 4 critères WC et calcul du score de criticité

Légende : Ce tableau présente la composition de deux produits, en détaillant leurs matières premières ainsi que la cotation de quatre critères clés : solubilité, nettoyabilité, toxicité et activité thérapeutique. Il fournit également un score de criticité global, permettant d'identifier le produit worst case (WC) pour la validation du nettoyage

Produits	MPUP API= actif NOT= excipient effet notoire EXC= excipient sans effet notoire	Recette de Nettoyage	Solubilité	Cotation solubilité	Cotation Nettoyabilité 1: Facile 4: Moyennement facile 7: Difficile	Dose journalière max produit	Cotation activité thérapeutique	Toxicité PDE	Cotation toxicité	Score
Produit A	API	Recette A	Pratiquement insoluble	7	4	15	3	20	5	38
	NOT		Miscible	1		15	3	830	4	25
	NOT		Très soluble	1		15	3	100000	1	22
	EXC		Pratiquement insoluble	7		15	3	NA	NA	NA
Produit B	API	Recette A	Pratiquement insoluble	7	1	15	3	1170	3	24
	NOT		Très soluble	1		15	3	100000	1	10

Tableau XIII : Pondération des critères de sélection des produits WC pour le nettoyage

Légende : Ce tableau présente les critères utilisés pour évaluer les produits worst-case en matière de nettoyage. La nettoyabilité est le critère le plus déterminant, suivie de la solubilité, tandis que la toxicité et l'activité thérapeutique ont une importance moindre.

Critère	Importance	Pondération	Justification
Nettoyabilité	Haute	4	Le critère de nettoyabilité a une importance haute dans le choix du produit worst-case vis-à-vis du nettoyage car il reflète directement la difficulté de nettoyage du produit tel qu'il est présent sur l'équipement. Il prend en compte l'expérience des opérateurs et le comportement réel du produit lors du nettoyage.
Solubilité	Moyenne	2	Le critère de solubilité a une importance moyenne dans le choix des produits worst-case vis-à-vis du nettoyage, car il évalue uniquement la solubilité des principes actifs, sans considérer l'impact de la formulation complète du produit sur le résultat final du nettoyage.
Toxicité	Basse	1	Ces 2 critères ne rentrent pas directement en compte sur le résultat final du nettoyage. Ils ont donc une importance basse. Cependant, ils sont pris en compte pour ne pas perdre de vue un actif qui serait très toxique et pour discriminer des produits avec une nettoyabilité/solubilité proche.
Activité thérapeutique	Basse	1	

On peut ensuite faire le calcul suivant pour chaque produit :

$$\text{Score de criticité} = \underbrace{\text{Cotation} \times \text{Pondération}}_{\text{Critère nettoyabilité}} + \underbrace{\text{Cotation} \times \text{Pondération}}_{\text{Critère solubilité}} + \underbrace{\text{Cotation} \times \text{Pondération}}_{\text{Critère toxicité}} + \underbrace{\text{Cotation} \times \text{Pondération}}_{\text{Critère activité}}$$

11.1.7 Choix de produits worst-case

Lorsque le score de criticité est connu pour l'ensemble des produits/actifs, nous trions comme suit la matrice obtenue :

- Score de criticité décroissant
- Puis cotation de nettoyabilité décroissante
- Puis cotation de solubilité décroissante
- Puis cotation de toxicité décroissante
- Puis cotation d'activité thérapeutique décroissante

Pour chaque nettoyage existant sur chaque équipement multi-produits, on peut alors définir le **produit/actif le plus critique du train d'équipements**, c'est-à-dire celui ayant le **score de criticité le plus élevé**. La validation du procédé de nettoyage de l'équipement considéré se fera alors à l'issue du nettoyage de ce produit critique. La Figure 6 illustre cette approche à travers un schéma qui associe chaque produit à une recette de nettoyage et aux équipements correspondants. Elle permet ainsi d'identifier les produits pire-cas et de définir les validations nécessaires pour garantir une couverture optimale du nettoyage.

	Produit	Type de nettoyage		Train d'équipements		
		Nett. 1	Nett. 2	Éq.1	Éq.2	Éq.3
Score de criticité ↑	A	✓		•	•	
	B	✓		•	•	
	C		✓			•
	D		✓		•	•

L'emploi d'une matrice permet de visualiser les groupes existants et de prendre en compte en validation l'ensemble des configurations possibles. Produit pire-cas pour le nettoyage 1, produit pire-cas pour le nettoyage 2.

Figure 6 : Schéma de sélection des produits WC pour la VN extrait de l'A3P

Légende : Ce schéma permet de comprendre comment sont identifiés les produits WC pour chaque recette de nettoyage (Nett.1 et Nett.2) et leur association aux trains d'équipements correspondants (Éq.1, Éq.2, Éq.3).

Répartition des produits et méthodes de nettoyage :

- Les produits **A** et **B** sont nettoyés avec la méthode **Nett. 1**.
- Les produits **C** et **D** sont nettoyés avec la méthode **Nett. 2**.

Association aux équipements :

- Les produits **A** et **B** passent sur les équipements **Éq. 1 et Éq. 2**.
- Le produit **C** est utilisé uniquement sur **Éq. 3**.
- Le produit **D** est utilisé sur **Éq. 2 et Éq. 3**.

Trios à valider :

1. **Nett. 1** avec le **produit A** sur **Éq. 1**.
2. **Nett. 1** avec le **produit A** sur **Éq. 2**.
3. **Nett. 2** avec le **produit C** sur **Éq. 3**.
4. **Nett. 2** avec le **produit D** sur **Éq. 2**.

Justification des validations :

- Les validations 1 et 2 couvriront également le produit **B**, mais comme le produit **A** a un score de criticité plus élevé, c'est lui qui sera utilisé pour la validation.
- La validation 3 couvrira le produit **D** sur **Éq. 3**, mais puisque ce dernier passe aussi sur **Éq. 2**, il est nécessaire d'effectuer la validation 4 pour garantir une couverture complète.

Lorsque pour un produit donné, il existe plusieurs actifs, le traceur chimique choisi est celui avec le score de criticité le plus élevé.

En cas d'égalité sur le score de criticité le plus élevé, le choix s'effectue :

- Par la cotation individuelle la plus forte sur le critère de nettoyabilité,
- Puis par la cotation individuelle la plus forte sur le critère de solubilité,
- Puis par la cotation individuelle la plus forte sur le critère de toxicité,
- Puis par la cotation individuelle la plus forte sur le critère d'activité thérapeutique,
- Puis par le produit avec le plus grand nombre d'actifs ou la concentration la plus forte.

Il est important de **conserver un œil critique** sur le résultat obtenu lors de cette analyse de criticité. En effet, il peut arriver qu'un produit hautement actif ou bien toxique ne ressorte pas pire-cas dans un groupe de validation. Dans ce cas, il peut être envisager de réaliser la validation sur 2 produits : pire-cas nettoyage et pire-cas toxicité.

Remarque : lorsque le produit worst case déterminé est peu souvent fabriqué (fréquence inférieure à un lot ou campagne/an), alors il peut être envisagé de prendre le second produit worst-case pour valider le groupe et que le premier produit soit validé de manière concourante.

Je rappelle que chaque groupe est défini pour un train d'équipement et un procédé de nettoyage.

Pour une approche plus détaillée, le Tableau XIV présente un exemple de matrice de regroupement produit/équipement/recette, qui peut être utilisé lors des inspections pour optimiser la validation des procédés de nettoyage en fonction des produits et équipements spécifiques.

En complément de la matrice des scores de criticité de chaque produit (Tableau XII), ce tableau constitue un outil essentiel pour planifier stratégiquement les validations de nettoyage, en priorisant les équipements et procédés les plus critiques.

Tableau XIV : Exemple matrice de regroupement de produit/équipement/recette

Légende : Ce tableau établit la correspondance entre les produits, les équipements utilisés et les recettes de nettoyage associées. Il permet d'identifier précisément quels produits doivent être validés sur quels équipements et quelles validations couvriront ces interactions.

Produits	Matières	Recette	Cuves				Cuves de stockage		Agitateur		Pompes			Touques buvable		Filtre inox	filtre press	carter de filtre	pH mètre
			C1 170L	C2 170L	C4 250L	C5 450L	C19	C20	A1	A6	P14 (pneumatique)	P26 (pneumatique)	Pompe centrifuge (plusieurs)	T12 20L	T13 10L				
Produit A	API	Recette A				X	X	X	X		X	X				X		X	X
	Propylène glycol		X	X		X	X	X	X		X	X				X		X	X
	Sorbitol						X	X			X	X				X		X	X
	Saccharose						X	X			X	X				X		X	X
	Arome orange						X	X			X	X				X		X	X
	Eau purifiée				X	X	X	X	X		X	X		X		X		X	X
Produit B	API	Recette A				X			X				X			X		X	X
	Saccharose												X			X		X	X
	Eau purifiée froide					X			X				X			X		X	X

11.1.8 Risques liés à cette méthode

La méthode basée sur le score de criticité présente certains risques et inconvénients potentiels :

- **Surnettoyer des produits non "Worst case" :** En se concentrant uniquement sur les produits avec le score de criticité le plus élevé, il y a un risque de surnettoyer d'autres produits qui ne nécessitent pas un niveau de nettoyage aussi rigoureux. Cela peut entraîner une utilisation excessive de ressources et de temps pour des produits qui ne présentent pas de risque significatif de contamination croisée.
- **Difficultés à grouper :** La méthode de groupage basée sur le score de criticité peut rencontrer des difficultés lorsqu'il s'agit de regrouper des produits ayant des caractéristiques très différentes ou des propriétés incompatibles. Cela peut rendre complexe le choix d'un "Worst case" représentatif pour certaines familles de produits.
- **Refaire le travail de groupage pour un nouveau "Worst case" :** Lorsqu'un nouveau produit est introduit en tant que "Worst case", cela nécessite de refaire l'ensemble du travail de groupage pour évaluer sa criticité par rapport aux autres produits déjà validés.

En fin de compte, il est important de trouver un équilibre entre la réduction du nombre de validations nécessaires et la garantie d'une approche rigoureuse pour assurer la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques fabriqués sur le site.

11.2 Les produits

11.2.1 Etats des lieux des produits

Pour une validation du nettoyage efficace, il est crucial de bien définir le périmètre des produits fabriqués sur le site de production. Cela inclut une **compréhension approfondie de la nature et des caractéristiques de chaque produit**, ainsi que de leur **impact** potentiel sur les équipements et les procédés de nettoyage (22). Voici les différents aspects à prendre en compte:

1. Forme pharmaceutique et principe actif

Connaissance précise des formes pharmaceutiques :

- La **forme galénique** des produits (ex. : comprimé, gélule, solution, suspension, poudre) joue un rôle clé dans la manière dont les résidus se comportent et se déposent sur les surfaces des équipements.
- Par exemple, une solution peut laisser des résidus solubles dans l'eau, tandis qu'une poudre peut laisser des particules sèches plus difficiles à nettoyer. De même, une suspension pourrait former des dépôts épais dans les cuves.
- Il est indispensable de savoir quelles formes pharmaceutiques passent par chaque équipement, notamment les cuves, pour adapter les méthodes de nettoyage à la nature des résidus à éliminer.
- Une évaluation de chaque produit selon sa forme galénique permet de déterminer les risques potentiels de contamination et les exigences de nettoyage associées.

Caractéristiques des principes actifs :

- Les API (Active Pharmaceutical Ingredients) sont les substances ayant un effet thérapeutique, et ils peuvent varier en termes de solubilité, de stabilité chimique, et d'interaction avec les surfaces des équipements.
- Il est essentiel de connaître la **concentration de chaque API** dans les produits pour estimer la quantité potentielle de résidus après fabrication, ce qui influencera la stratégie de nettoyage.
- La classification des API selon leur toxicité et leur activité biologique permet également de fixer des seuils spécifiques de nettoyage et de choisir des méthodes adaptées pour garantir la sécurité du patient.

2. Recensement des excipients à effet notoire et des autres excipients

Excipients à effet notoire :

- Certains excipients, bien que non actifs sur le plan thérapeutique, peuvent avoir des effets indésirables ou notoires chez certaines populations (ex. : lactose pour les patients intolérants, gluten pour les personnes cœliaques, ou parabènes pour leur potentiel allergène).
- Il est important de recenser ces excipients pour évaluer les risques de contamination croisée et définir des critères de nettoyage stricts qui permettront de garantir la sécurité des lots fabriqués ultérieurement.
- Une analyse approfondie des risques est requise pour s'assurer que les résidus d'excipients à effet notoire sont maintenus en dessous des seuils acceptables, en particulier lorsque les produits suivants sont destinés à des populations sensibles.

Autres excipients :

- Les excipients courants (agents de conservation, agents de texture, liants, etc.) doivent également être pris en compte dans la stratégie de nettoyage.
- Bien que moins critiques que les excipients à effet notoire, leur solubilité, leur adhésion aux surfaces et leur facilité à être nettoyés doivent être évaluées pour déterminer les meilleures méthodes de nettoyage.

3. Paramètres spécifiques à chaque produit

Dose journalière maximale (DJM) de chaque produit :

- La DJM représente la quantité maximale de produit qu'un patient peut consommer chaque jour. Elle est essentielle pour **calculer les limites de résidus acceptables** sur les équipements, car elle permet de **déterminer la quantité de contamination croisée** tolérable entre les productions successives.
- Plus la DJM est faible, plus les exigences de nettoyage doivent être strictes pour éviter le transfert de résidus qui pourrait conduire à une exposition non souhaitée chez le patient.

Tailles de lots pour chaque produit :

- Connaître les tailles de lots permet de mieux estimer les quantités de résidus potentiels après chaque cycle de production.
- Les tailles de lots influencent également les volumes de solutions de nettoyage nécessaires et les temps de cycle pour garantir un nettoyage complet.
- Cette information est cruciale pour adapter les méthodes de nettoyage aux quantités de produits résiduels présentes après chaque production.

Dose toxique admissible ou PDE (Permitted Daily Exposure) :

- La PDE représente la quantité maximale d'une impureté à laquelle un patient peut être exposé chaque jour sans risque significatif pour sa santé. Elle est déterminée par des études toxicologiques.
- Pour les ingrédients hautement actifs (comme certains anticancéreux ou substances hormonales), la PDE est un paramètre critique dans la validation du nettoyage.
- La PDE sert de base pour calculer les niveaux de résidus acceptables après le nettoyage des équipements et s'assurer qu'ils sont en dessous des seuils définis pour garantir la sécurité des patients.

Solubilité et nettoyabilité de chaque matière utilisée :

- La solubilité des API et des excipients dans l'eau ou d'autres solvants est un facteur clé pour le choix de la méthode de nettoyage.
- Un produit soluble dans l'eau pourra être éliminé plus facilement avec un détergent aqueux, tandis qu'un produit hydrophobe nécessitera un détergent capable de briser les interactions grasses ou lipophiles.
- La nettoyabilité est également influencée par la forme physique du produit après séchage ou durcissement (résidus collants, dépôts cristallins, etc.), qui peuvent nécessiter des agents de nettoyage spécifiques ou une action mécanique.

4. Ligne de production utilisée pour chaque produit

Impact sur le risque de contamination croisée :

- Chaque ligne de production peut être utilisée pour fabriquer plusieurs types de produits, ce qui accroît les risques de contamination croisée.
- Il est crucial de connaître les produits fabriqués sur chaque ligne pour évaluer les risques potentiels et adapter les méthodes de nettoyage aux spécificités des produits et des équipements utilisés.
- Une ligne dédiée à des produits hautement actifs, par exemple, nécessitera des procédures de nettoyage plus strictes que celles pour des produits standards.

Nécessité de validations spécifiques :

- En fonction des produits fabriqués sur une ligne donnée, des validations spécifiques de nettoyage peuvent être requises pour garantir que les résidus potentiels sont toujours en dessous des seuils de sécurité.

- Cela peut inclure des validations spécifiques pour des produits avec des ingrédients hautement actifs ou pour des produits sensibles aux excipients à effet notoire.
- Les validations spécifiques permettent d'assurer que chaque ligne de production est adaptée aux exigences de sécurité et de qualité pour chaque type de produit.

11.2.2 Introduction d'un nouveau produit

L'arrivée d'un nouveau produit sur un site de production pharmaceutique nécessite une évaluation approfondie pour garantir la maîtrise des procédés de nettoyage et la conformité réglementaire. Plusieurs points doivent être examinés pour déterminer si des ajustements ou des revalidations sont nécessaires. (15) (31)

Impact :

- **Adaptation du procédé** : Il faut d'abord évaluer si l'introduction du nouveau produit exige la mise en place d'un nouveau procédé de nettoyage. Cela dépend de la compatibilité de ce produit avec les méthodes existantes.
- **Worst case potentiel** : Une analyse est nécessaire pour déterminer si ce produit constitue un "worst case" (cas le plus critique) par rapport aux produits existants, en tenant compte des critères établis pour la validation du nettoyage, comme les seuils d'acceptation des résidus et des contaminants.
- **Changement des critères d'acceptation** : Les caractéristiques du nouveau produit (taille de lot, dose journalière maximale) doivent être analysées pour vérifier si elles modifient les critères d'acceptation actuels. En cas de changement, les validations précédentes doivent être réexaminées à la lumière des nouveaux seuils.

Intégration dans une matrice existante

- **Produit inclus dans une matrice existante** : Si le nouveau produit peut être intégré dans une matrice existante sans modification des critères de nettoyage, il n'y a pas d'impact direct sur la validation.
- **Nouveau worst case ou matrice incompatible** : Si le produit ne peut pas être inclus dans une matrice existante ou s'il devient le worst case de cette matrice, une revalidation complète des procédés de nettoyage est requise.

Réévaluation des méthodes de nettoyages

La réévaluation de la méthode de nettoyage, pour le nouveau produit, repose sur plusieurs étapes :

- ** tude des critères de criticité** : Tous les critères analysés pour le choix d'un traceur (e.g., toxicité, nettoyabilité, probabilité de dépôt) doivent être appliqués au nouveau produit. Une méthode de calcul des scores de criticité permet d'évaluer objectivement sa position par rapport au worst case existant.
- **Score provisoire et définitif** : Certains critères, comme la nettoyabilité ou le dépôt sur les surfaces, ne peuvent être pleinement évalués qu'après la fabrication de plusieurs lots. Le score de criticité initial est donc provisoire et doit être mis à jour une fois un recul suffisant obtenu.
- **Validation ou revalidation** : Si le nouveau produit s'avère plus critique que le traceur actuel, il devient le nouveau worst case, nécessitant une validation du nettoyage complète basée sur ce produit.

12 Paragraphe 10.11 Le plan d'échantillonnage

Le plan d'échantillonnage est un élément clé du protocole de validation du nettoyage, tel que stipulé par le guide 10.11 : « *Les protocoles de validation du nettoyage doivent spécifier ou faire référence aux emplacements à échantillonner, la justification de la sélection de ces emplacements et définir les critères d'acceptation.* »

12.1 Identification des zones critiques

Pour chaque équipement ou local concerné par la VN, une analyse doit être réalisée afin **d'identifier les zones présentant le plus de risques de contamination**, que ce soit par des résidus de produits, des salissures ou des biocharges. Cette démarche vise à optimiser l'échantillonnage en **ciblant uniquement les zones critiques**, sans nécessiter le prélèvement sur l'ensemble des surfaces en contact avec le produit. (15)

L'analyse des risques repose sur plusieurs critères spécifiques adaptés à la configuration de chaque équipement :

- **Accessibilité des zones pour le nettoyage** (zones difficiles à atteindre).
- **Propension à la rétention de contaminants**, notamment en cas de matériaux poreux ou de séchage difficile.
- **Méthode de nettoyage requise** (manuel ou mécanique).
- **Fréquence et nature du contact avec le produit.**

Pour les prélèvements physico-chimiques et microbiologiques, une analyse de criticité de la géométrie des équipements vis-à-vis du nettoyage est effectuée. Cela permet d'identifier les parties les plus à risque et d'adapter en conséquence le plan de prélèvements.

12.2 Considérations géométriques des équipements pour le choix des points critiques

Les **points critiques** sont déterminés entre autres **selon la difficulté du nettoyage de chaque partie d'équipement en fonction de sa géométrie**. Ces considérations géométriques pour le choix des points critiques vis-à-vis du nettoyage de l'équipement peuvent être complétées par des tests de fluorescence à la Riboflavine permettant de mettre en avant les zones d'ombre vis-à-vis du nettoyage et définir ainsi les parties d'équipement avec une géométrie à risque, comme illustré dans le Tableau XV.

Ce tableau présente les différentes géométries des équipements et leur influence sur l'efficacité du nettoyage, soulignant les zones particulièrement difficiles à nettoyer en fonction de leur forme et de leur accessibilité. L'expérience des opérateurs intervenant dans les opérations de nettoyage peut également être mise à contribution pour l'identification des points critiques des équipements.

Tableau XV : Influence de la géométrie des équipements sur le nettoyage

Légende : *Ce tableau répertorie différentes catégories d'équipements en fonction de leur géométrie et détaille les défis qu'ils présentent lors du nettoyage manuel et du nettoyage en place (NEP). Il met en évidence les risques potentiels liés à l'accessibilité, aux zones d'ombre, aux rétentions de produits et aux difficultés de rinçage, en illustrant chaque catégorie par des exemples concrets d'équipements industriels.*

Type d'équipement	Commentaires	Exemples
Pièces de grande taille	Pour le <u>nettoyage manuel</u> : les pièces de grande taille peuvent être lourdes et difficiles à manipuler. Leur taille implique qu'il n'est pas toujours possible de les immerger complètement en une seule fois dans les bacs de nettoyage/rinçage. Pour le <u>nettoyage en place</u> : cette géométrie entraîne un risque d'éloignement de certaines parties par rapport à la tête de lavage.	Parois des cuves
Pièces de grande longueur	Pour le <u>nettoyage manuel</u> : ces pièces sont accessibles uniquement aux extrémités. L'intérieur n'est pas atteignable manuellement. L'inspection visuelle n'est pas toujours possible. Leur taille implique qu'il n'est pas toujours possible de les immerger complètement en une seule fois dans les bacs de nettoyage/rinçage. Pour le <u>nettoyage en place</u> : cette géométrie implique que les surfaces ne sont pas visibles par la tête de lavage et qu'elles sont nettoyées uniquement par circulation avec risque de parties non remplies complètement par le solvant de rinçage.	Tuyauteries de transfert Tableaux de pontage Flexibles de transferts
Pièces de petits diamètre interne	Pour le <u>nettoyage manuel</u> : ces pièces ne sont pas accessibles intérieurement lors du nettoyage manuel du fait de leur petit diamètre interne et/ou de leur géométrie (risque de rétention et de bouchage avec le produit). Pour le <u>nettoyage en place</u> : ces pièces présentent des zones d'ombres potentielles qui ne sont pas atteintes par la boule de lavage ou bien de façon indirecte (par rebond).	Piquage sur les dômes Piquages sur parois latérales Aiguilles de remplissage
Pièces à géométrie avec rétention	Pour le <u>nettoyage manuel</u> : ces pièces présentent des rétentions possibles entraînant une difficulté de nettoyage. La géométrie de la pièce entraîne également un risque d'oubli de partie d'équipement lors du nettoyage manuel ou bien un stockage sans drainage. Pour le <u>nettoyage en place</u> : cette géométrie entraîne un risque d'emprisonner un résidu de produit ou bien de l'eau dans la partie non drainable.	Sondes de températures/pression Hublots Vannes de soutirage Interfaces matériaux Piquages et couvercles
Pièces à géométrie avec zone d'ombre	Pour le <u>nettoyage manuel</u> : ces pièces présentent des parties qui ne sont pas visibles lors du nettoyage manuel avec risque d'oubli de salissure. Pour les <u>nettoyages en place</u> : ces pièces présentent des zones d'ombres ou difficilement atteignables par les têtes de lavage du fait de leur position dans l'équipement vis-à-vis de la tête de lavage (éloignement, présence d'un équipement intercalé).	Dessous de pâles Piquages derrières axe agitateur Dessous sondes latérales Accessoires de fond de cuve Dessous joints

12.3 Critères d'analyse et cotation des risques

Une cotation basée sur trois facteurs permet de déterminer les zones critiques :

- **Accessibilité au nettoyage** : 1 (bonne) à 4 (impossible).
- **Risque de rétention après nettoyage** : 1 (nul) à 4 (élevé).
- **Fréquence de contact avec le produit** : 1 (nul) à 4 (systématique).

La cotation finale est calculée par la multiplication des trois facteurs.

$$\text{Accessibilité} \times \text{Risque de rétention} \times \text{Contact avec le produit}$$

Toute pièce ayant une cotation égale ou supérieure à un seuil défini est jugée critique et incluse dans le plan d'échantillonnage. (15)

12.4 Plan d'échantillonnage et méthode de prélèvement

Les points de prélèvement sont déterminés selon une analyse des risques appliquée à toutes les pièces en contact produit.

- Si les surfaces sont accessibles (zone de 25 à 100 cm²), un **prélèvement direct** (écouvillon) est privilégié.
- Pour les zones inaccessibles, des prélèvements indirects par **rinçage** sont utilisés.
- Un test de couverture à la riboflavine peut être réalisé pour identifier les zones critiques et valider la couverture du nettoyage.

Un **plan d'échantillonnage** représentatif de l'ensemble de l'équipement est élaboré. Il combine des prélèvements directs et indirects pour les zones critiques et non critiques. Ce plan peut être présenté sous forme de schémas, de photographies ou de plans intégrés au protocole. (15)

12.5 Définition des analyses à effectuer selon le type d'équipement

Une fois que l'on connaît les équipements à inclure dans le plan d'échantillonnage et qu'on a déterminé la méthode de prélèvement, on peut déterminer les **analyses** à effectuer comme suit :

Tableau XVI : Plan de prélèvements et d'analyses en fonction des caractéristiques de l'équipement

Légende : Ce tableau détaille les types de prélèvements et d'analyses à réaliser selon les caractéristiques de l'équipement, notamment le contact produit et la géométrie. Il indique les méthodes de prélèvement applicables (écouvillonnage, eau de rinçage) ainsi que les paramètres à analyser (aspect visuel, traceur chimique, microbiologie, agent de nettoyage).

Caractéristiques de l'équipement		Plan de prélèvements et d'analyses				
Contact produit	Géométrie	Aspect visuel	Traceur chimique		Microbiologie	Agent de nettoyage
			Ecouvillonnage	Eau de rinçage	Eau de rinçage ²	Eau de rinçage ²
Indirect	Non critique	OUI	NON	NON	NON	NON
Indirecte	Critique	OUI	OUI/NON	OUI/NON ³	OUI/NON ³	OUI/NON ³
Direct	Non critique	OUI	NON/OUI ¹	OUI/NON ³	OUI	OUI
Direct	Critique	OUI	OUI/NON ³	NON/OUI ³	OUI	OUI

¹ : possibilité d'ajouter des prélèvements afin de répartir les points de prélèvements sur l'ensemble de l'équipement.

² : le prélèvement s'effectue sur les dernières eaux de rinçage et porte donc sur l'ensemble de l'équipement.

³ : En fonction de la géométrie de l'équipement un prélèvement peut être nécessaire, et par rinçage si la surface est non accessible à l'écouvillonnage.

12.6 Petit matériel

Pour le petit matériel en contact direct avec le produit, seuls les équipements jugés critiques ou non critiques sont inclus dans le plan d'échantillonnage.

Ce plan d'échantillonnage est conçu pour garantir une évaluation exhaustive et justifiée des points critiques tout en optimisant les ressources allouées à la validation du nettoyage.

13 Méthodes de prélèvements (Paragraphe 10.12)

13.1 Exigences réglementaires

Selon les BPF, l'échantillonnage doit être réalisé par des méthodes appropriées, notamment **l'écouvillonnage, le rinçage ou d'autres moyens** adaptés à l'équipement de production (22).

Ces méthodes doivent répondre aux critères suivants :

- Le **matériel et la méthode d'échantillonnage ne doivent pas influencer les résultats.**
- La récupération doit être démontrée sur tous les **matériaux en contact avec le produit.**
- Toutes les méthodes employées doivent permettre une **évaluation fiable et reproductible.**

13.2 Types de méthodes de prélèvements

Plusieurs méthodes de prélèvement sont disponibles pour tester la propreté des surfaces ou des équipements après nettoyage. Elles sont regroupées en deux grandes catégories : **méthode directe et méthode indirecte**. Le Tableau XVII résume les différentes méthodes de prélèvements existantes.

Tableau XVII : Méthodes de prélèvements pour l'analyse des contaminants : approches directes et indirectes

Type de méthode	Méthode directe			Méthode indirecte
Nom de la méthode	Par contact	Par écouvillonnage	Par essuyage ou swabbing	Via les eaux de rinçage
Description	Utilisation de boîtes de contact afin de rechercher les contaminants microbiologiques	Utilisation de quantiswab pour la recherche de contaminants microbiologiques.	Utilisation d'un swab (coton tige) imprégné d'un solvant d'extraction ainsi que d'un gabarit pour délimiter la surface à prélever.	A la fin du nettoyage, récupération des dernières eaux de rinçages.
Image du matériel				

13.2.1 Prélèvement par contact

Lors de cette méthode :

- La boîte de contact est **appliquée directement sur la surface** à analyser afin de capturer les contaminants présents.
- Une **légère pression** doit être exercée pour assurer un bon contact entre le milieu et la surface, sans pour autant déformer la boîte ni altérer la surface prélevée.
- Après prélèvement, la boîte est **incubée** dans des conditions spécifiques pour permettre la croissance des micro-organismes, facilitant ainsi leur identification et leur quantification.

Cette méthode est particulièrement efficace pour **les surfaces planes et accessibles**, mais elle peut être limitée par la taille de la boîte et son incapacité à prélever des zones irrégulières ou complexes.

13.2.2 Prélèvements par écouvillonnage

Lors de l'écouvillonnage, il est essentiel de :

- Utiliser un **gabarit de taille standard**, adapté à la limite de quantification (Limit Of Quantification en anglais, abrégé LOQ) de la méthode analytique utilisée pour détecter le traceur.
- Préférer un **gabarit souple**, qui permet d'échantillonner des surfaces non planes, telles que des équipements avec courbes ou reliefs.
- Si l'utilisation d'un gabarit est impossible (par exemple, dans le cas d'une géométrie complexe), il convient de prélever une **surface équivalente** (estimée ou mesurée) pour garantir une standardisation et une reproductibilité du prélèvement.

Cette méthode est généralement privilégiée lorsque les **contaminants** recherchés sont susceptibles **d'adhérer fortement** aux surfaces ou lorsque les équipements présentent des zones difficiles d'accès par d'autres méthodes (ex. : surfaces rugueuses, interstices, zones de soudure). Elle permet un prélèvement **ciblé et précis**, mais peut être plus laborieuse et nécessiter un protocole rigoureux pour assurer la reproductibilité.

13.2.3 Prélèvement par swabbing

Les bonnes pratiques pour réaliser un prélèvement par swabbing incluent :

- **Utilisation d'un gabarit** : Lorsque possible, un gabarit de taille standard est utilisé pour définir précisément la surface échantillonnée et garantir la reproductibilité du prélèvement.
- **Mouvement contrôlé** : L'essuyage doit être réalisé selon un schéma précis (ex. : mouvement en "Z" ou en croix) afin de maximiser la récupération des résidus.
- **Utilisation d'un solvant adapté** : Le solvant utilisé doit être choisi en fonction de la nature des contaminants recherchés (ex. : solvant aqueux pour les résidus hydrosolubles, solvant organique pour les contaminants lipophiles).
- **Double passage** : Dans certains cas, un double prélèvement est réalisé : un premier passage avec un swab humide pour solubiliser les résidus, suivi d'un second passage avec un swab sec pour optimiser la récupération.
- **Stockage et analyse** : Le swab est ensuite placé dans un tube ou un récipient approprié avant d'être analysé en laboratoire.

Cette méthode est particulièrement utile pour les **équipements** présentant **des géométries complexes**, comme les angles, les interstices ou les surfaces rugueuses, qui ne peuvent pas être efficacement évalués par des méthodes de prélèvement par contact.

13.2.4 Prélèvement par rinçage

Le prélèvement par rinçage est une méthode couramment utilisée dans deux cas principaux :

1. **Recherche des agents de nettoyage** : pour vérifier l'absence de résidus après le procédé de nettoyage.
2. **Microbiologie** : pour détecter la présence de contaminations microbiologiques.

Dans certaines situations, cette méthode peut également être utilisée pour la **recherche des traceurs chimiques**, notamment lorsque les parties de l'équipement en contact direct avec le produit sont critiques et ne peuvent pas être atteintes par écouvillonnage (par exemple, les tuyauteries de transfert ou l'intérieur des aiguilles de remplissage).

Il existe deux approches pour effectuer un prélèvement par rinçage :

1. **Prélèvement des dernières eaux de rinçage** issues du procédé de nettoyage.
2. **Prélèvement par ajout d'un volume défini de solvant de prélèvement** appliqué par aspersion ou immersion sur les parties de l'équipement concernées.

Le prélèvement par rinçage est particulièrement adapté aux équipements de **grande taille ou aux circuits fermés** où les autres méthodes de prélèvement ne sont pas réalisables. Il permet d'analyser des contaminants sur des surfaces internes difficilement accessibles (ex. : tuyauteries, cuves, systèmes de distribution de liquides). Cependant, cette méthode dilue les éventuels contaminants, ce qui peut nécessiter une méthode analytique très sensible pour détecter des traces faibles.

Pour garantir la fiabilité et la standardisation des prélèvements par rinçage, plusieurs paramètres doivent être respectés :

- **Volume de solvant** : Il doit être adapté à la limite de quantification de la méthode d'analyse ainsi qu'à la taille de l'équipement concerné.
- **Choix du solvant** : Le solvant utilisé doit être choisi en fonction de la solubilité du traceur recherché.
- **Type de rinçage** : Les conditions doivent être standardisées, incluant :
 - La méthode de rinçage (aspersion ou immersion).
 - Le temps de contact.
 - La durée et la vitesse d'agitation, si applicable.
- **Recouvrement complet** : Le solvant de prélèvement doit couvrir ou remplir entièrement les parties concernées de l'équipement.
- **Conditions aseptiques** : Pour les prélèvements microbiologiques, des conditions aseptiques rigoureusement adaptées doivent être mises en œuvre pour éviter toute contamination croisée.

13.3 Validation des méthodes de prélèvements

La validation des méthodes de prélèvement repose sur plusieurs paramètres, tant pour le prélèvement que pour la désorption, afin de garantir des résultats fiables et reproductibles.

13.3.1 Choix du matériel de prélèvement

Le choix du matériel, comme les écouvillons, est crucial. Les écouvillons doivent être adaptés à différents paramètres :

- **À la surface** : type de matériau (inox, plastique, verre, etc.).
- **Au produit** : les écouvillons doivent permettre une bonne récupération sans interférer avec les méthodes analytiques, comme l'HPLC.

13.3.2 Volume d'imbibition

Le volume de solution utilisé pour imbiber l'écouvillon doit être suffisant pour garantir une récupération optimale, sans excès pour éviter la saturation.

13.3.3 Test de désorption

Le test de désorption permet de vérifier l'efficacité de la méthode d'extraction pour récupérer le traceur prélevé :

- **Étapes** : Appliquer une quantité connue de traceur sur un écouvillon et mesurer le pourcentage extrait par agitation dans une solution.
- **Optimisation** : Tester différentes vitesses et durées d'agitation pour maximiser la récupération.
 - Exemple : Une vitesse d'agitation de **1500 tours/min** pendant **10 minutes** peut fournir un rendement supérieur à une vitesse d'agitation de 1500tours/min pendant 5 min tout en maintenant un écart-type faible.

13.3.4 Volume de dépôt

Déterminer la **quantité de solvant** à déposer sur la surface pour un prélèvement optimal, tout en minimisant le temps de séchage.

13.3.5 Nombre d'écouvillons nécessaires

Tester l'utilisation de **plusieurs écouvillons** peut être utile pour des prélèvements complexes. Toutefois, cela augmente les risques d'erreur (mauvais suivi du chemin, chevauchements).

13.3.6 Chemin de prélèvements

Les chemins de prélèvement doivent être **standardisés** pour garantir une couverture homogène de la surface :

Exemple : Un chemin linéaire ou en spirale peut être évalué selon le rendement de récupération.

13.3.7 Fidélité des résultats

La fidélité comprend :

- **Reproductibilité** : Résultats cohérents obtenus dans des conditions variables (opérateurs différents, moments différents).
- **Répétabilité** : Résultats cohérents dans des conditions identiques (même opérateur, même équipement, courts intervalles de temps).

13.3.8 Lien entre méthodes de prélèvement et types de produits

Selon le type de produit et l'équipement, différentes méthodes de prélèvement sont utilisées . Le Tableau XVIII donne pour chaque équipement, les tests à effectuer, la méthode de prélèvement et la norme.

Tableau XVIII : Critères de contrôle et méthodes de prélèvement pour la validation du nettoyage

Légende : Ce tableau présente les tests et méthodes de prélèvement utilisés pour évaluer la propreté des équipements en fonction du type de produit traité. Les prélèvements, qu'ils soient réalisés par écouvillonnage (swab), quantiswab ou boîte de contact, doivent être validés par des méthodes analytiques appropriées afin d'assurer la fiabilité des résultats. Les critères d'acceptation sont définis selon les normes en vigueur et les spécifications établies par le laboratoire.

Equipement	Tests	Méthodes de prélèvement	Normes
Produit worst case sur équipement non dédié	Inspection visuelle LCQ : Ecouvillonnage (traceur) Microbiologie : biocontamination (DGAT) et endotoxines (LAL)	NA Swab Quantiswab/ boite de contact	Aucune trace visible Défini par le développement analytique du laboratoire (en mL ou ppm) 10UFC/mL 0,25UI/mL
Produit worst case sur équipement dédié	Visuel Biocontamination Endotoxines	NA Eaux de rinçage Eaux de rinçage	Aucune trace visible <10UFC/mL 0,25UI/mL
Si utilisation d'un détergent lors du nettoyage	pH conductivité	Eaux de rinçage Eaux de rinçage	pH<8 $C \leq 1,9 \mu S \cdot cm^{-1}$ (EPPI<50°C)
Produit non worst case	NA	NA	NA

14 Gestion des runs de validation : exécution, non conformités et stratégies adaptés (Paragraphe 10.13)

14.1 Runs de validation

Le nombre de cycles de validation (ou runs) nécessaires dépend du type de nettoyage utilisé :

- **Nettoyage manuel** : nécessite 4 runs de validation pour garantir la reproductibilité et l'efficacité du procédé.
- **Nettoyage semi-automatique ou automatique** : 3 runs sont généralement suffisants, sauf justification contraire.

Cependant, le nombre exact de runs peut être ajusté en fonction des spécificités du site, des caractéristiques du procédé et de son niveau de robustesse. Historiquement, la validation en 3 runs consécutifs était une norme largement acceptée. Aujourd'hui, cette approche n'est plus systématiquement jugée suffisante **sans analyse de risques** approfondie, prenant en compte :

- La **variabilité des paramètres critiques du nettoyage** (par exemple, température, débit, durée).
- Les **moyens de maîtrise** mis en œuvre (monitoring, automatisation, formation des opérateurs, alarmes).

Pour les procédés les moins robustes, deux options peuvent être envisagées :

1. **Augmenter** le nombre de runs de validation (par exemple 4, 5 ou plus).
2. **Renforcer les moyens de maîtrise** (par exemple, monitoring accru, requalification régulière des opérateurs).

Dans tous les cas, les runs de validation doivent être **conformes** et **consécutifs** vis-à-vis des critères d'acceptation définis. Il est important de noter que **consécutifs ne signifie pas obligatoirement successifs**. (6) (11) (15)

14.2 En cas de runs non conformes

En cas de run non conforme, il est essentiel de déterminer la cause de la non-conformité et de décider des actions à entreprendre selon deux scénarios :

1. **Invalidation d'un run**

Si une anomalie ponctuelle est détectée (exemple : déviation mineure due à un facteur extérieur), le run peut être invalidé sans remettre en cause le procédé de nettoyage. Un nouveau run de remplacement sera alors effectué pour compléter les 3 ou 4 runs requis.

2. **Run non conforme (remise en cause du procédé)**

Si l'anomalie identifiée remet en question le procédé de nettoyage ou les critères de validation définis, des actions correctives devront être mises en œuvre, telles que :

- La modification du mode opératoire de nettoyage.
- L'ajustement de paramètres critiques (par exemple, réduction du temps d'attente après nettoyage, amélioration des conditions de séchage).

Dans ce cas, une nouvelle validation devra être initiée. Si des lots ont été produits avec le procédé non validé, une analyse d'impact approfondie est obligatoire pour évaluer les risques liés à leur libération. (6)

14.3 Cas spécifiques et stratégies apportées

Pour des produits à faible fréquence de production (par exemple, un lot par an), plusieurs approches peuvent être envisagées :

- **Validation initiale avec destruction des lots testés** : si le coût de production le permet, cette option est recommandée pour garantir une validation propre.
- **Validation concurrente** : elle permet de réaliser les runs de validation progressivement, en alignement avec les cycles de production. Dans ce cas, les produits restent sous contrôle accru jusqu'à la finalisation des runs de validation.

15 Alternatives en cas de nettoyage inadéquat (Paragraphe 10.14)

Le **paragraphe 10.14 des BPF** propose deux solutions alternatives lorsque le procédé de nettoyage d'un équipement se révèle inefficace ou inadéquat. (11) (22)

15.1 Alternative 1 : Dédier l'équipement à un seul produit

L'utilisation d'**équipements dédiés** permet de **supprimer les risques de contamination croisée** entre principes actifs ou substances potentiellement toxiques. Toutefois, cela n'élimine pas les risques liés :

- Aux résidus d'agents de nettoyage.
- À la contamination microbiologique (microorganismes, endotoxines).
- À la contamination lot à lot, qui doit être évaluée via une analyse de risques prenant en compte des phénomènes comme le transfert de produits de dégradation entre lots consécutifs.

Lorsque les méthodes de nettoyage disponibles s'avèrent inefficaces ou que les critères d'acceptabilité ne peuvent être atteints de manière fiable, une solution alternative consiste à **dédier certains équipements ou pièces spécifiques** afin de limiter les risques de contamination. Cette approche est particulièrement pertinente pour les équipements difficiles à nettoyer en raison de leur complexité géométrique ou des propriétés des substances manipulées (ex. : poinçons d'une machine de compression car difficile à nettoyer et à vérifier, produits hautement toxiques, poudres adhérentes, polymères durcissants).

Pour réduire davantage ces risques, il est possible de recourir à des systèmes à usage unique (comme des poches ou des réacteurs en polymère), bien que ces systèmes nécessitent une gestion spécifique des **extractibles** et **relargables** liés à leur utilisation.

15.2 Alternative 2 : Mesures correctives pour un nettoyage efficace

Si la dédication n'est pas possible, le texte renvoie aux chapitres 3 et 5 de l'EudraLex Volume 4 pour adopter des actions correctives visant à rendre le nettoyage approprié :

- **Optimisation du procédé de nettoyage** : ajustement des paramètres comme le temps, le débit, la température, la concentration en détergent/désinfectant, ou encore la méthode pour les nettoyages manuels.
- **Changement des outils** : utilisation de systèmes automatisés ou de nouveaux équipements de nettoyage.
- **Révision des temps de rétention à l'état sale** : ou des conditions de fabrication en campagne (nombre de lots ou durée).
- **Revue des enchaînements de production** : pour exclure les combinaisons critiques non couvertes par la validation.
- **Optimisation des procédés de fabrication/conditionnement** : afin de réduire l'encrassement.
- **Améliorations techniques** : installation de systèmes clos, barrières (isolateurs, RABS), ou de dispositifs de dépoussiérage contrôlé près des sources de contamination.
- **Amélioration des équipements et utilités** : pour accroître leur nettoyabilité.
- **Réorganisation des flux en laverie ou local de nettoyage** : gestion des étapes de lavage, séchage, stockage, gestion des déchets, et maîtrise de l'environnement.

Ces mesures visent à garantir la conformité aux exigences réglementaires tout en maintenant des standards élevés de qualité et de sécurité pour les produits.

15.3 Analyse de risques pour maîtriser la contamination croisée :

Il est essentiel de conduire une analyse de risques approfondie pour maîtriser les risques de contamination croisée, en combinant actions techniques et opérationnelles :

- **Flux et stockage** : mise en place de flux distincts et d'un stockage clair et organisé, avec identification précise des équipements.
- **Identification des produits hautement actifs** : établir une liste des produits « worst-case » en évaluant leur nettoyabilité. Pour les produits difficiles à nettoyer, envisager des équipements dédiés ou à usage unique.
- **Méthodes analytiques validées** : travailler avec des méthodes analytiques dont les critères d'acceptation (LOD/LOQ) sont adaptés pour détecter et quantifier les contaminants de manière fiable.
- **Précision dans la validation du nettoyage** : des validations de nettoyage claires et compréhensibles, évitant tout malentendu pour les opérateurs, sont essentielles pour limiter les risques. Par exemple, limiter le nombre d'ustensiles validés (p. ex., 3 spatules sur 20) pour simplifier les processus et réduire les risques de contamination.

Ces mesures doivent être anticipées en amont pour garantir une maîtrise optimale des risques de contamination croisée tout au long des processus de production.

16 Paragraphe 10.15 Maintien de l'état validé

Le maintien de l'état validé des procédés de nettoyage est une exigence cruciale des BPF pour garantir la sécurité, la qualité et la reproductibilité des productions. Cette approche s'appuie sur trois piliers fondamentaux : **maintien des prérequis**, **gestion des changements**, et **monitoring périodique**.

16.1 Maintien des prérequis

Pour garantir la pérennité des procédés validés, il est indispensable d'assurer :

- La **qualification continue** des équipements et des utilités associées.
- La **métrologie** des capteurs et outils de mesure intervenant dans les procédés de nettoyage.
- Une **maintenance préventive régulière**, conforme aux recommandations des fournisseurs et des standards internes.
- La **formation et l'habilitation périodique du personnel impliqué**, intégrant des volets théoriques et pratiques.

Ces prérequis permettent de limiter les risques de dérives et de garantir que les procédés restent conformes aux exigences initiales.

16.2 Gestion des changements

La **maîtrise des changements**, ou Change Control, est une **exigence réglementaire** reconnue par les agences internationales pour **garantir la qualité des produits et le contrôle des procédés**. Les évaluations visent à déterminer si une revalidation est nécessaire, en fonction de la criticité des modifications.

16.2.1 Réglementation

Conformément aux BPF, la maîtrise des changements repose sur :

- Un **système formel** permettant à des représentants qualifiés d'évaluer tout changement susceptible de modifier le statut validé des installations, systèmes, équipements ou procédés.
- Des **procédures écrites** définissant les actions nécessaires en cas de modification touchant une matière première, un composant, un équipement, ou un paramètre du procédé pouvant influencer la qualité du produit ou la reproductibilité du processus.

Les BPF précisent que :

- Les **modifications** doivent être **documentées, évaluées et approuvées** formellement.
- L'**impact** des changements doit être **analysé**, notamment par le biais d'une analyse de risques (AR), pour déterminer la nécessité et l'étendue d'une requalification ou revalidation.

16.2.2 Processus de maîtrise des changements

Chaque changement est documenté et évalué selon son impact potentiel sur la validation des procédés, incluant :

- **Intégration d'un nouveau produit** : Évaluation de sa criticité (nettoyabilité, solubilité, toxicité, activité thérapeutique) pour confirmer ou réviser le *worst case* validé.
- **Modification de spécifications ou de produits critiques** : Ajout ou suppression de substances actives ou agents de nettoyage.
- **Changement de procédé de nettoyage** : Ajustement d'un paramètre TACT (Temps, Action, Condition, Tolérance).
- **Modification des équipements** : Remplacement ou réorganisation d'un matériel.
- **Évolution du procédé de fabrication** : Changement de formulation, taille de lot ou gestion de campagnes.
- **Altération des utilités** : Modification de la nature ou qualité des fluides utilisés (air comprimé, eau).

16.2.3 Evaluation de l'impact

L'analyse d'impact est réalisée par un groupe de travail pluridisciplinaire, basé sur deux catégories :

1. **Impact qualité** : Affecte le produit, l'équipement qualifié ou le processus validé.
2. **Impact non-qualité** : Aucune influence significative sur la qualité, mais des effets potentiels sur la sécurité (HSE), la logistique ou les aspects financiers.

16.2.4 Actions à mener

Les actions sont définies selon la nature du changement et peuvent inclure :

- Documentation.
- Requalification ou revalidation.
- Ajustement ou création de protocoles spécifiques.

Les interventions sont adaptées selon le type de modification :

- Modification d'un paramètre existant.
- Ajout ou suppression d'un élément.
- Remplacement à l'identique.

16.2.5 Etapes du processus de changement

1. **Origine** : Identification du besoin de changement (indicateurs, audits, déviations).
2. **Proposition** : Dépôt et description du changement dans le système de gestion (papier ou électronique).
3. **Analyse d'impact** : Évaluation de l'effet sur la qualité, la sécurité et la conformité réglementaire.
4. **Approbation** : Validation formelle par les parties concernées.
5. **Exécution** : Mise en œuvre des actions par un responsable désigné.
6. **Vérification** : Contrôle de l'exécution complète et correcte du changement.
7. **Clôture** : Capitalisation des informations et suivi à long terme pour détecter d'éventuelles déviations.

16.2.6 Cas Spécifiques de Validation Simplifiée

Pour des changements ponctuels ou transitoires, tels que :

- Introduction temporaire d'un nouveau produit.
- Fabrication de lots pilotes.
- Modifications expérimentales du procédé.

Une validation simplifiée peut être réalisée via des traceurs non spécifiques (conductivité, COT).

16.2.7 Intégration d'un nouveau produit

L'introduction d'un nouveau produit peut entraîner des répercussions importantes sur le système documentaire et les processus de validation. Chaque étape doit être rigoureusement planifiée pour garantir l'intégrité des documents qualité et des procédures associées.

Avant toute intégration, il est essentiel de **collecter des informations détaillées** sur le nouveau produit et **d'évaluer son impact sur les équipements et les procédés de nettoyage en place**. Le Tableau XIX résume les principales données à collecter, les tests préliminaires à réaliser ainsi que les critères d'évaluation du worst case.

Les données collectées sont intégrées dans une **matrice de simulation** pour analyser leur impact sur les paramètres existants. Une fois validées, elles sont intégrées à la matrice officielle destinée aux inspections réglementaires.

Tableau XIX : Collecte de données et évaluation du worst case pour l'intégration d'un nouveau produit

Légende : Ce tableau décrit les étapes essentielles à suivre avant l'intégration d'un nouveau produit, en mettant l'accent sur les données à collecter, les tests préliminaires à réaliser et l'évaluation du worst case. Il précise également les analyses et validations nécessaires pour garantir la conformité du nettoyage des équipements.

Données à collecter	Avant toute intégration, il est essentiel de collecter des informations complètes sur le nouveau produit, notamment : • Taille des lots. • Dose journalière et dose journalière maximale (DJO, DJM). • PDE (<i>Permitted Daily Exposure</i>). • Solubilité dans l'eau. • Propriétés physiques (couleur, viscosité, collant, odeur, etc.). • Format des conditionnements (ampoules, flacons, seringues, etc.). • Équipements et process utilisés (cuves, lignes de production, petit matériel).
Tests préliminaires à réaliser	Échantillon produit : Si possible, obtenir un échantillon pour observer les caractéristiques physiques du produit. Test sur coupon inox : Réaliser des essais avec séchage au laboratoire de contrôle qualité (LCQ). Recette de nettoyage : Recueillir des informations sur la recette de nettoyage utilisée sur le site précédent, si disponible.
Évaluation du Worst Case	L'impact du nouveau produit sur les scores <i>worst case</i> des équipements (cuves, lignes, petit matériel) est analysé selon les critères définis. • Produit non <i>worst case</i> : Si le produit n'est pas classé comme <i>worst case</i>, les trois premiers lots consécutifs produits sur site seront suivis avec des analyses : ○ Visuelles. ○ De l'eau de rinçage (conductivité et COT). ○ $\pm$ pH (si un détergent est utilisé dans la recette). • Produit <i>worst case</i> : Si le produit est classé <i>worst case</i> sur un ou plusieurs équipements : ○ Une validation des trois premiers lots consécutifs sur site sera réalisée avec : ▪ Analyses de traceurs spécifiques de l'API par écouvillonnage. ▪ Tests microbiologiques : biocontamination (DGAT) et endotoxines (LAL). ○ Un protocole de nettoyage spécifique sera élaboré pour les futures validations, avec des critères d'acceptation clairement définis. • Méthode analytique non validée : Si la méthode analytique pour le traceur API n'est pas encore validée, seules des analyses d'eau de rinçage (COT et conductivité) seront effectuées. Une fois la méthode validée, les validations de nettoyage initiales seront exécutées conformément au protocole.

Le logigramme de la Figure 7 résume les différentes étapes à suivre lors de l'introduction d'un nouveau produit et permet de visualiser le processus à suivre pour garantir la conformité aux exigences réglementaires et la robustesse du système qualité.

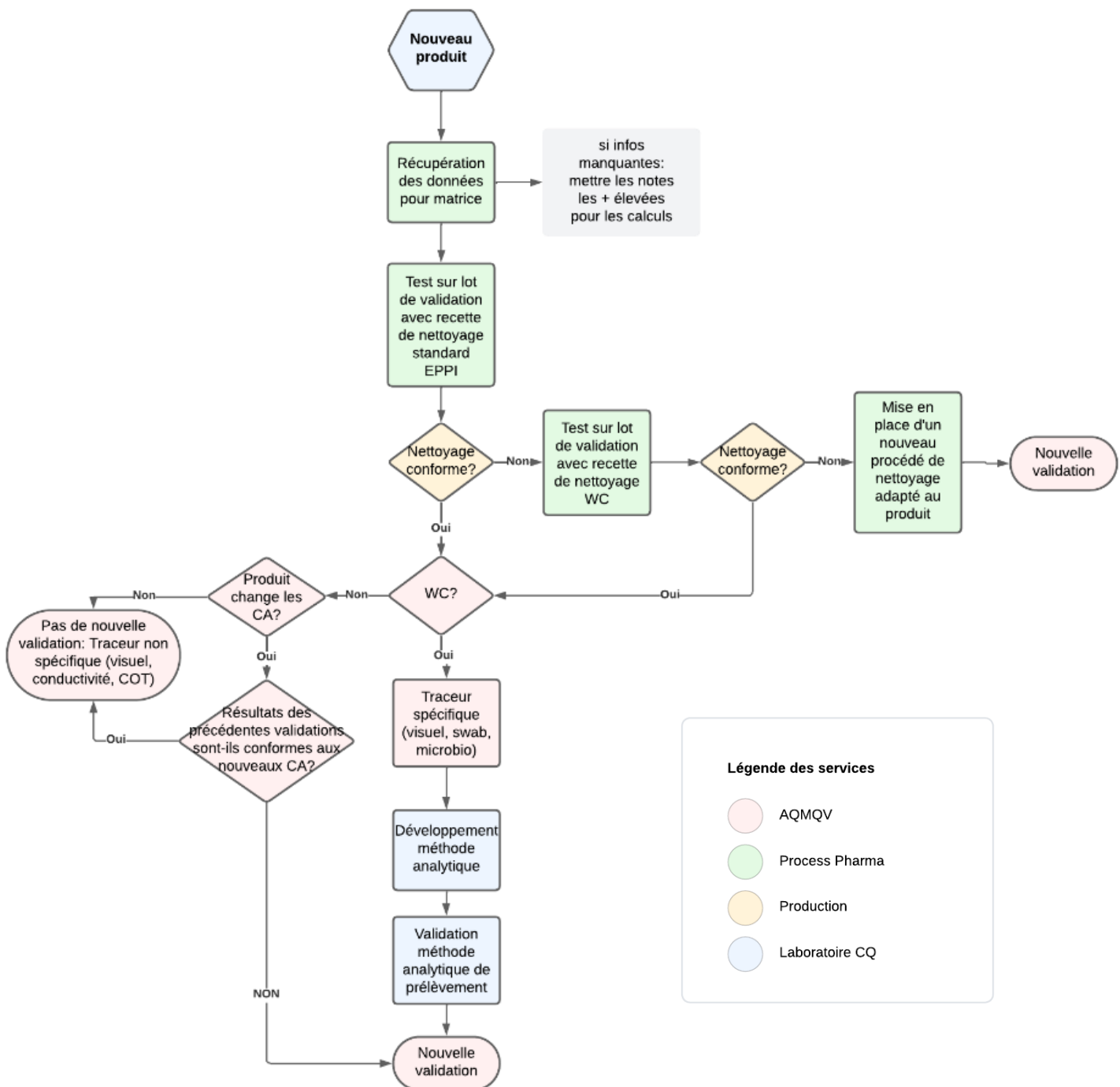


Figure 7 : Processus d'évaluation et de validation du nettoyage lors de l'introduction d'un nouveau produit

Légende : Ce logigramme détaille les différentes étapes à suivre lors de l'introduction d'un nouveau produit, depuis la collecte des données de solubilité jusqu'à la validation du procédé de nettoyage. Il met en évidence les différentes décisions à prendre en fonction des résultats obtenus aux tests de validation et distingue les rôles des différentes équipes impliquées :

- **AQ MQV (Assurance Qualité – Maîtrise de la Qualité Validation)** (rose)
- **Production** (vert)
- **Process Pharma** (jaune)
- **Laboratoire CQ (Contrôle Qualité)** (bleu)

Ce schéma permet de structurer et d’optimiser le processus de validation du nettoyage, garantissant ainsi la conformité réglementaire et la qualité du produit final.

16.2.8 Intégration d’un nouvel équipement

L’introduction d’un nouvel équipement sur un site de production nécessite une **évaluation** complète et méthodique afin de garantir son intégration conforme aux exigences de validation et de nettoyage.

Cette évaluation repose sur plusieurs étapes clés, allant de la collecte des données techniques à la validation finale du processus de nettoyage.

Le Tableau XX résume les principales étapes de ce processus, en détaillant les données à collecter, les vérifications à effectuer et les actions à mettre en place pour assurer une intégration optimale. (15)

Tableau XX : Processus d’intégration d’un nouvel équipement

Légende : Ce tableau regroupe les étapes essentielles à suivre pour garantir l’intégration conforme d’un nouvel équipement, depuis l’évaluation technique jusqu’à la validation des méthodes de nettoyage.

Etapes clés du processus	1. Proposer l’introduction du nouvel équipement. 2. Réaliser une évaluation technique et documentaire. 3. Déterminer la nécessité d’une validation complète ou d’une vérification simplifiée. 4. Mettre à jour les documents pertinents (AR, PDV). 5. Exécuter les actions définies (test de nettoyage, QP). 6. Intégrer l’équipement dans les processus de routine une fois validé.
Données à collecter	Rassembler les données suivantes auprès des services d’industrialisation, maintenance et qualification : • PID de l’équipement : Schéma détaillant les connexions et fonctionnalités. • Fonction principale : Rôle de l’équipement dans le processus. • Caractéristiques physiques : Qualité de l’inox, finition de surface, dimensions, piquages, boules de lavage, arbre et aubes d’agitation, canne à azote. • Analyse géométrique et matérielle : Intégrer l’équipement dans la matrice des équipements selon sa géométrie, surface et matériau.
Evaluer le nettoyage	Conformité aux Procédures Existantes : • Utiliser une Qualification de Performance (QP) pour vérifier si les méthodes de nettoyage existantes sont adaptées. • En cas de doute, réaliser un test à la riboflavine avec lampe

	UV pour évaluer l'efficacité du nettoyage. Vérifications Initiales : Avant tout lot de routine, effectuer des prélèvements pour analyser le COT, la conductivité, le pH et les paramètres microbiologiques. Adaptation ou Création de Recettes : Si la recette actuelle est inadaptée, l'équipe d'amélioration continue et la production doivent élaborer une nouvelle recette de nettoyage. Cette recette devra être validée à l'aide d'une validation du nettoyage sur le produit <i>worst case</i>.
--	---

Le processus d'évaluation et de validation du nettoyage lors de l'introduction d'un nouvel équipement est illustré dans la Figure 8, qui présente un logigramme détaillant les différentes étapes à suivre. Ce logigramme permet de visualiser de manière structurée les actions nécessaires pour garantir une intégration optimale de l'équipement, avec un accent particulier sur la validation des procédés de nettoyage.

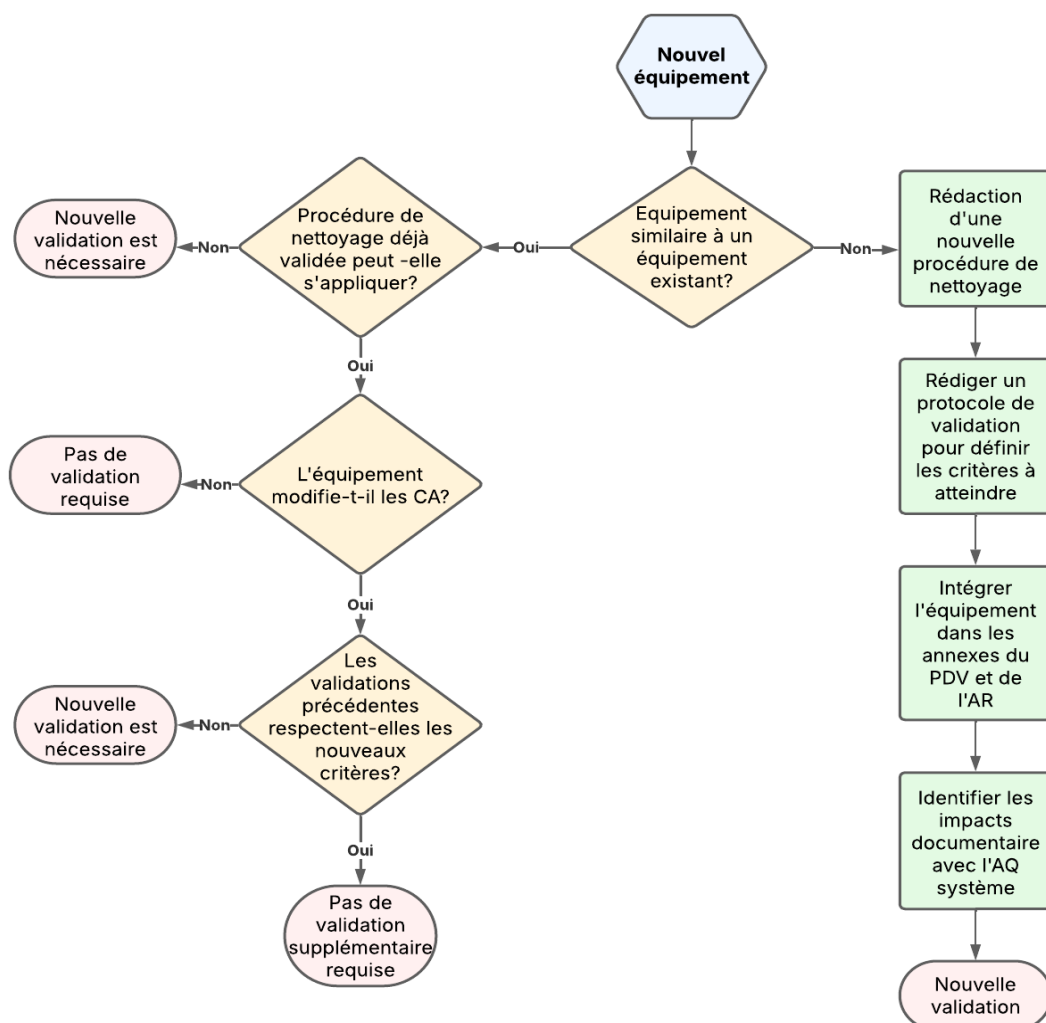


Figure 8 : Processus d'évaluation et de validation du nettoyage lors de l'introduction d'un nouvel équipement

***Légende :** Ce logigramme, par l'intermédiaire d'une série de questions, permet de guider les équipes dans la déterminer quand une nouvelle validation est nécessaire lors de l'introduction d'un nouvel équipement. Il favorise ainsi la standardisation des processus et garantit une approche structurée et cohérente pour l'intégration et la validation des équipements.*

16.2.9 Retrait équipement et produit

Lors du retrait d'un produit ou d'un équipement, il est impératif de vérifier que celui-ci ne soit pas identifié comme *worst case* (WC) dans le plan de validation ou dans les matrices associées. Ce retrait pourrait compromettre certaines validations existantes.

Il est donc essentiel de s'assurer que ce retrait n'impacte pas les critères d'acceptation, notamment :

- **La taille des lots.**
- **La dose journalière et l'activité thérapeutique.**
- **Les limites PDE (Permitted Daily Exposure).**
- **La surface totale du train d'équipements.**

Si le produit ou l'équipement concerné était défini comme *worst case*, il sera nécessaire de réévaluer les matrices et d'effectuer de nouvelles validations en utilisant le *worst case* suivant dans l'ordre de criticité (*worst case n°2*).

16.3 Monitoring et revue périodique

Un programme de monitoring régulier est mis en œuvre pour **surveiller les procédés en conditions réelles**. Cela inclut des **analyses physico-chimiques et microbiologiques**, permettant d'identifier les tendances et de déclencher des actions correctives en cas de dépassements des seuils d'alerte.

La revue périodique des procédés de nettoyage comprend également :

- Une **revue documentaire** des instructions de nettoyage, déviations, habilitations, et modifications.
- Une **vérification par prélèvements**, en particulier sur les procédés manuels, qui sont plus sensibles aux variations humaines.

Ces analyses et revues permettent de confirmer que le procédé n'a pas dérivé et que son efficacité reste optimale.

Particularité du nettoyage manuel :

Le nettoyage manuel, en raison de la variabilité inhérente aux interventions humaines, nécessite une **attention accrue**. Des **formations** spécifiques et des **habilitations régulières** des opérateurs sont essentielles pour garantir la reproductibilité et l'efficacité du procédé. L'utilisation de plans de prélèvement adaptés aux risques identifiés et l'évaluation sur des équipements « *worst case* » sont également recommandées. Lorsque possible, le passage à des systèmes automatisés est encouragé pour limiter les risques liés à l'intervention humaine.

En somme, le paragraphe 10.15 des BPF met en avant une gestion rigoureuse et proactive des procédés de nettoyage, visant à garantir leur efficacité dans le temps tout en maîtrisant les risques associés.

16.4 Revalidation, Revue Périodique et Maintien du Statut Validé

La revalidation périodique, la revue régulière des procédés, et le maintien de l'état validé assurent la robustesse et la conformité des procédés de nettoyage. Ces étapes garantissent la sécurité des patients et la qualité des produits pharmaceutiques, en permettant de vérifier la performance continue des procédés et de détecter toute dérive éventuelle. (15)

16.4.1 Revalidation

La revalidation périodique, inscrite dans le Plan Directeur de Validation (PDV), constitue une étape essentielle pour garantir que les **systèmes, procédés, et équipements fonctionnent toujours conformément à leurs spécifications initiales**. Elle offre l'opportunité de :

- Vérifier qu'aucun changement spontané ou non documenté n'a affecté la performance ou la conformité du procédé.
- Confirmer que les exigences réglementaires et opérationnelles restent satisfaites.

Cette revalidation, généralement moins exhaustive que la validation initiale, se concentre sur les **points critiques** identifiés lors des validations précédentes. La fréquence, généralement de **1 à 5 ans**, dépend de la complexité du procédé, de la fréquence d'utilisation des équipements, des caractéristiques des produits, des contraintes opérationnelles et des exigences réglementaires. En moyenne, la **revalidation des produits injectables se fait tous les 3 ans**.

16.4.2 Revue périodique

La revue périodique, moins exhaustive que la revalidation, se déroule à une fréquence définie et vise à s'assurer que les **performances de nettoyage en routine** restent **conformes** aux spécifications. Elle repose sur :

- **L'analyse des tendances** des données recueillies en routine.
- Une **vérification** ciblée des points critiques identifiés lors des validations initiales.

Elle inclut des **prélèvements simplifiés**, en particulier sur les zones critiques, ainsi qu'une **analyse documentaire** des performances. Ce processus est particulièrement adapté aux procédés manuels, plus sensibles aux variations opératoires, permettant ainsi de garantir qu'aucune dérive n'a eu lieu.

16.4.3 Maintien du statut validé

Le maintien de l'état validé repose sur un suivi rigoureux et continu des éléments clés du procédé. Les conditions à respecter incluent :

- **Absence de déviations critiques** liées aux performances du nettoyage.
- **Respect des plannings de maintenance préventive** des équipements critiques.
- **Suivi de la métrologie**, avec un étalonnage périodique des instruments de mesure.
- **Contrôles environnementaux réguliers**, notamment en zones de production sensibles.
- **Maintien du statut valide des utilités associées**, telles que l'eau, la vapeur ou l'air comprimé.
- **Réalisation de contrôles périodiques**, incluant des analyses microbiologiques (biocontamination, endotoxines) et physico-chimiques (conductivité, COT, pH).

16.4.4 Détermination de la fréquence

La fréquence des revalidations et des revues périodiques doit être définie selon une analyse de risque prenant en compte :

- Les caractéristiques du produit (toxicité, solubilité, etc.).
- La complexité du procédé de nettoyage.
- La fréquence de production du produit concerné.
- L'influence de l'environnement et des composants utilisés.
- Les contraintes mécaniques ou thermiques subies par les équipements.
- L'évolution des exigences réglementaires et les résultats de la qualification initiale.

En fonction de ces critères, un intervalle de revalidation périodique de **1 à 5 ans** est généralement recommandé. Cet intervalle peut être ajusté en fonction des résultats des analyses de tendance, de l'expérience acquise et de l'historique des performances.

Partie 3 Optimisation et Maitrise de la validation du nettoyage : rôles, erreurs à éviter et bonnes pratiques

Cette dernière partie vise à approfondir les aspects pratiques de la validation du nettoyage en abordant les rôles et responsabilités des acteurs impliqués, les erreurs fréquemment rencontrées ainsi que leurs solutions, les bonnes pratiques et astuces pour optimiser le processus, et enfin les attentes des inspections réglementaires.

1 Stratégie de gestion de projet

1.1 Constitution d'un groupe de travail

Pour initier le projet, il est essentiel de mettre en place une structure de gestion adaptée à l'organisation des activités du site. Celle-ci doit regrouper les principales fonctions impliquées, telles que :

- **L'Assurance Qualité (AQ),**
- **Le Contrôle Qualité (CQ),**
- **La Production,**
- **La Maintenance,**
- **L'Ordonnancement,**
- Ainsi qu'un **chef de projet.**

La composition exacte de cette structure pourra être ajustée en fonction de l'organisation spécifique de l'entreprise.

1.2 Définition des domaines de responsabilité

Bien que l'ensemble du site doive être mobilisé, des responsables doivent être identifiés dans chaque service afin de garantir un point de contact clair pour le chef de projet.

Le chef de projet, bien qu'il ait une responsabilité globale, s'appuiera sur ces responsables pour des tâches clés telles que :

- Inventorier les équipements,
- Réviser les recettes de nettoyage,
- Simplifier la planification des séquences de validation.

Chaque mission doit avoir un responsable clairement identifié :

- **Planification** : Production, AQ, CQ.
- **Nettoyage du matériel** : Production.
- **Prélèvement d'échantillons** : Production ou AQ.
- **Tests des échantillons** : CQ.
- **Examen des données et approbation** : Validation, Production, CQ.

Le tableau XXII présente la répartition des rôles et responsabilités de chaque service dans la validation du nettoyage, fournissant ainsi un cadre clair pour l'organisation des tâches et la collaboration entre les différents services. Ces responsabilités ne sont pas exhaustives et doivent être adaptées en fonction de l'organisation spécifique du site.

Tableau XXI : Répartition des rôles et responsabilités de chaque service dans la validation du nettoyage

Légende : Ce tableau décrit les rôles et les principales responsabilités des différents services impliqués dans la validation du nettoyage, permettant ainsi d'assurer la conformité des procédés et la maîtrise des risques.

Service	Rôles	Responsabilités principales
Assurance Qualité Qualification Validation	Planification, examen des données et approbation ± Prélèvement d'échantillon	• Planifier et exécuter les validations de nettoyage en collaboration avec les autres services, • Rédiger, mettre à jour et approuver les protocoles et rapports de validation, • Évaluer l'impact des changements de produit ou d'équipement, • Identifier les produits et équipements « worst-case » et déterminer les critères d'acceptation, • Coordonner l'analyse de risque avec les experts métiers, • Assurer l'investigation et la documentation des déviations survenant dans le cadre des validations, • Rédiger et mettre à jour le Plan Directeur de Validation (PDV), • Former et habilitier le personnel pour les prélèvements, • Participer ou assurer directement la réalisation des prélèvements, selon l'organisation en place.
Production	Planification, Exécution et documentation des procédés de nettoyage	• Rédiger les modes opératoires pour les procédés de nettoyage et les transmettre à l'AQ, qui peut en assurer la vérification selon l'organisation en place, • Appliquer les procédés de nettoyage avec un personnel formé, • Effectuer les prélèvements pour les validations, • Participer aux investigations et résoudre les déviations, • Documenter les méthodes de nettoyage, détergents, concentrations et paramètres critiques, • Informer l'AQ en cas de non-respect des paramètres validés, • Vérifier les protocoles et rapports de validation, • Contribuer aux analyses de risques.

Laboratoire contrôle qualité	Développement et validation des méthodes de contrôle, Analyse des échantillons	• Développer et valider des méthodes analytiques pour les API, agents de nettoyage et excipients à effets notoires, • Valider les méthodes d'essuyage et les taux de recouvrement, • Analyser les prélèvements (traceurs, agents de nettoyage, endotoxines, germes), • Participer aux investigations en cas de déviation.
Planning/ ordonnancement	Coordination et planification	• Planifier les lots de validation en coordination avec tous les services concernés, • Assurer que les lots de production respectent les <i>holding times</i> validés.

1.3 Le périmètre de validation

Pour mener à bien le processus de validation, plusieurs questions doivent être résolues :

Question 1 : Que doit-on valider ?

Il est primordial de définir clairement l'objectif de validation.

Question 2 : Quels équipements ou familles d'équipements sont concernés ?

Tous les équipements en contact direct avec le produit doivent être validés, ainsi que ceux en contact indirect où des projections pourraient provoquer une contamination croisée.

Exemple : un dôme de cuve n'est pas en contact direct, mais est exposé lors du mélange.

La validation du nettoyage n'est pas requise pour les surfaces en contact indirecte, telles que les murs ou le sol.

Question 3 : Quels produits ou familles de produits sont impliqués ?

Tous les produits fabriqués doivent être pris en compte, en intégrant :

- Les API,
- Les excipients à effets notoires,
- Les autres excipients de la formulation.

Question 4 : Quels procédés de nettoyage sont utilisés ?

Chaque procédé de nettoyage du site doit être évalué individuellement. Toutes les recettes de nettoyage en vigueur doivent être validées en élaborant des protocoles spécifiques pour chaque combinaison équipement-produit.

Cette étape essentielle permet de poser les bases pour structurer une approche claire et complète de la validation. Une fois ce travail préparatoire terminé, les informations collectées peuvent être regroupées dans des outils tels que les **Master Lists**, qui offrent une vue d'ensemble organisée des équipements et de leur état de qualification ou de validation. Cela facilite la gestion et la planification des activités à venir.

2 Les erreurs / pièges à éviter et leurs solutions

Une fois les facteurs variables du nettoyage identifiés, tels que l'opérateur et les paramètres critiques regroupés sous l'acronyme TACT, il est essentiel de baser les études de validation du nettoyage sur **les pires situations possibles**. Ces situations correspondent aux conditions les plus défavorables susceptibles d'être rencontrées dans le cadre des procédés.

L'objectif est de démontrer que même dans ces conditions extrêmes, le procédé de nettoyage reste efficace et reproductible pour garantir l'élimination des contaminants. (11)

Les pires situations peuvent inclure, par exemple :

- **Un opérateur novice ou récemment habilité** dans le cas des procédés manuels, afin d'évaluer l'impact potentiel d'un manque d'expérience.
- **Des procédés de nettoyage pas assez précis.**
- **Des équipements présentant des géométries critiques**, avec des zones difficiles d'accès ou à fort risque de rétention (ex : piquages).
- **Les accessoires des équipements** les rendant plus ou moins difficile à nettoyer. On utilisera alors les équipements les plus critiques lors de la validation (ex : présence d'un système d'agitation).

Tester ces conditions permet de valider la robustesse du procédé et d'apporter des garanties sur son efficacité, même lorsque les paramètres sont à leurs limites acceptables. En intégrant les pires cas dans la validation, on obtient un niveau de sécurité supplémentaire, limitant les risques de défaillance lors de la mise en œuvre en routine. Cette démarche est indispensable pour se conformer aux exigences réglementaires et garantir une maîtrise totale du processus de nettoyage.

2.1 Manque de formation des opérateurs

Une erreur courante dans la validation du nettoyage des équipements réside dans le **manque de formation adéquate des opérateurs** impliqués dans le processus. En effet, une mauvaise compréhension des procédures spécifiques ou un manque de qualification peuvent entraîner des erreurs qui compromettent l'efficacité du nettoyage ou la validation. Par exemple, une mauvaise manipulation lors des prélèvements tel qu'un prélèvement effectué sur une zone non représentative peut fausser les résultats et remettre en question la fiabilité de l'évaluation du nettoyage.

La solution à cette problématique réside dans le fait que tous les opérateurs impliqués dans la validation du nettoyage des équipements doivent recevoir une **formation approfondie** sur les procédés de nettoyage des équipements ou matériels concernés. Cette formation est cruciale pour assurer l'efficacité et la conformité des processus de nettoyage.

Les opérateurs doivent être **qualifiés** pour réaliser un nettoyage manuel.

Lorsque des procédés de nettoyage validés ont prouvé leur efficacité, la qualification des opérateurs doit être confirmée par la **réalisation d'un nettoyage dans des conditions "worst-case", suivi d'une évaluation effectuée par un tuteur**. Cette évaluation inclura un contrôle visuel rigoureux et, si nécessaire, des contrôles supplémentaires.

Toutes les formations et qualifications des opérateurs pour le nettoyage manuel doivent être correctement documentées.

Le **personnel en charge de l'exécution du protocole de validation du nettoyage** doit également être formé aux exigences spécifiques de ce protocole. De plus, les opérateurs chargés des prélèvements d'échantillons pendant la validation doivent être formés aux techniques appropriées de prélèvement.

Le **personnel du laboratoire** responsable de l'analyse des échantillons doit être formé aux méthodes d'analyse utilisées pour valider le nettoyage, telles que l'analyse du carbone organique total.

Il est également essentiel que les opérateurs puissent distinguer les **couleurs**, en prenant en compte d'éventuels problèmes de daltonisme ou l'utilisation de lunettes à filtre bleu.

Il est important de leur expliquer la matrice de validation et de les **sensibiliser** à l'importance de leur rôle dans le processus. Il convient de rappeler que le **nettoyage** ne marque pas seulement la fin de la fabrication d'un produit, mais constitue le **début de la fabrication du suivant**, ce qui met en lumière l'importance de leur rôle dans le maintien de la qualité et de la sécurité des produits.

Une autre solution pour faciliter l'identification des équipements et éviter des pratiques de nettoyage incorrectes consiste à **étiqueter la tuyauterie et les vannes** de manière claire et visible. Cette initiative permet aux opérateurs de repérer facilement les équipements à nettoyer et de garantir que les bonnes procédures sont appliquées, réduisant ainsi les risques d'erreurs et assurant une meilleure traçabilité et conformité des opérations de nettoyage. (13)

2.2 Manque de clarté et de précision dans les protocoles

Souvent, les **protocoles de nettoyage sont sujet à interprétation par les opérateurs**. Comme l'illustre le cas pratique ci-dessous, une consigne vague ou incomplète peut entraîner des interprétations diverses, augmentant le risque d'erreurs dans l'application des procédures. Le [Tableau XXII](#) met en lumière les imprécisions d'une consigne typique pour une étape de pré-lavage, et propose des clarifications détaillées pour chaque paramètre critique.

Ces précisions visent à garantir une exécution homogène, reproductible et conforme aux exigences de nettoyage.

Etape de pré-lavage : Remplir l'évier avec de l'eau à 45°C et tremper les pièces pendant 10 minutes.

Tableau XXII : Précisions nécessaires pour une étape de pré-lavage optimale

Légende : Le tableau identifie les imprécisions d'une consigne de pré-lavage et propose des ajustements pour garantir la conformité et réduire les risques d'erreurs.

Paramètre	Valeur prescrite	Questions	Précisions
Concentration	Remplir l'évier avec de l'eau	Quelle quantité d'eau est nécessaire ? Quel type d'eau doit être utilisé ?	Eau purifiée uniquement. Volume de 10L.
Température	45°C	Quelle marge est acceptable ? Comment contrôler ce paramètre ?	45±3°C Utiliser un thermomètre pour contrôler.

Action	Tremper	Les pièces doivent-elles être complètement immergées ? Est-il acceptable qu'elles se touchent ?	Tremper les pièces jusqu'à immersion complète. Les pièces ne doivent pas se toucher ou être empilées pour éviter les zones non exposées.
Temps	10 minutes	Quelle tolérance est permise pour la durée ? Comment s'assurer que le temps est respecté ?	10 minutes $\pm$ 2 minutes Utiliser un chronomètre.

Afin d'assurer une exécution cohérente et conforme des procédures de nettoyage, il est essentiel de définir clairement certains éléments dans les protocoles. Ces précisions permettent de standardiser les pratiques et de garantir une qualité constante, quel que soit l'opérateur. Les points suivants doivent être soigneusement détaillés :

- **Outils spécifiques** : Préciser le type de brosse ou d'autres outils pour éviter d'endommager les pièces (par exemple, matériaux adaptés à la fragilité des surfaces)
- **Contenants et surfaces** : Détailler les équipements ou contenants dans lesquels les pièces doivent être immergées, ainsi que les surfaces sur lesquelles elles peuvent sécher.
- **Uniformité des pratiques** : Documenter chaque détail pour réduire au maximum les variations d'exécution entre les opérateurs.

Cette standardisation garantit que le nettoyage est effectué de manière **homogène**, indépendamment de la personne en charge, et respecte les exigences de qualité et de sécurité.

Afin d'illustrer plus en détail l'application des paramètres du TACT (Température, Action, Concentration, Temps) dans un protocole opérationnel, le Tableau XXIII présente un exemple d'un procédé de nettoyage manuel. Ce tableau met en évidence comment ces paramètres sont intégrés dans les instructions afin d'assurer une efficacité maximale du nettoyage tout en réduisant les risques d'erreurs et de variabilité.

Tableau XXIII : Exemple de procédé de nettoyage manuel intégrant les paramètres TACT

Légende : Ce tableau présente un exemple de protocole de nettoyage manuel détaillant les différentes étapes du processus. Chaque étape est associée aux paramètres critiques du TACT (Température, Action, Concentration, Temps) afin d'assurer une efficacité optimale du nettoyage et une reproductibilité du procédé.

Méthode A				
Type de nettoyage	Manuel			
Etapes de nettoyage	Paramètres critiques			
	Action	Concentration	Température	Temps
Prélavage	Placer les pièces sous un jet d'eau à l'aide d'un tuyau ou pistolet haute pression	EPU chaude	50-55°C	Jusqu'à élimination de 80% de la souillure.
Lavage	Brosser chaque pièce avec une brosse adapté (rigide ou souple selon la surface).	Produit X	NA	Jusqu'à élimination visuelle des traces de souillure.

Rinçage	Immerger les pièces dans l'eau à l'aide d'un bac de rinçage	EPU froide	20-30°C	Jusqu'à absence de mousse du produit X.
Si des traces de souillures persistent recommencer à partir de l'étape de lavage.				
Rinçage 2	Immerger les pièces dans de l'eau propre en utilisant un bac dédié.	EPPI froide	20-30°C	Absence de trace visuelle.
Séchage	Utiliser de l'air comprimé ou des lingettes (exemple DurX670)	NA	NA	Absence de goutte d'eau.
Alcool	Essuyer les pièces avec des lingettes alcoolisées et laisser sécher.	Alcool 70%		Jusqu'à absence de trace d'alcool.

2.3 Erreurs de calculs dans les matrices de validation

Les matrices de validation sont souvent complexes et contiennent une grande quantité de données à manipuler. Ces matrices impliquent à la fois des données à entrer manuellement, des formules à mettre à jour, et des calculs qui sont censés se mettre à jour automatiquement.

Cependant, avec autant d'informations à gérer, il est facile de commettre des erreurs ou de négliger certaines étapes importantes.

Par exemple, il est possible d'oublier de mettre à jour un onglet, de négliger une donnée importante ou encore de faire une erreur dans une formule, ce qui peut entraîner des calculs erronés.

Ces erreurs peuvent avoir des conséquences graves, comme le **mauvais choix du produit Worst Case, une mauvaise estimation du LAS, ou un calcul incorrect du critère d'acceptation des prélèvements**. Ces erreurs peuvent affecter la validité des méthodes analytiques, retarder la validation des produits et engendrer des coûts supplémentaires.

Pour éviter ces erreurs, plusieurs solutions peuvent être mises en place :

1. **Utilisation d'un outil de calcul spécialisé** : Certaines entreprises vendent des outils automatisés ou des logiciels dédiés à la gestion des matrices de validation. Ces outils permettent de réduire les erreurs humaines en automatisant une grande partie des calculs et des mises à jour des données. En utilisant un tel logiciel, les risques d'erreur liés à des formules mal mises à jour ou à des données manquantes sont considérablement réduits.
2. **Double vérification des calculs** : Une autre méthode consiste à mettre en place un système de double vérification des calculs. Cela peut se faire en utilisant un deuxième fichier où les calculs sont refaits à partir des mêmes données ou en faisant appel à une deuxième personne qualifiée pour effectuer un contrôle minutieux des calculs. Cette vérification croisée permet de détecter les erreurs avant qu'elles ne compromettent la validation.
3. **Mise en place de contrôles automatisés dans les outils de calcul** : Si un outil informatique est utilisé pour la gestion des matrices, il peut être configuré pour inclure des contrôles automatiques. Par exemple, des alertes peuvent être générées lorsque des données importantes n'ont pas été mises à jour, ou si une formule est incorrecte. Cela permet de signaler immédiatement toute erreur avant qu'elle n'affecte le processus de validation.

4. **Formation et sensibilisation continue** : Former régulièrement les équipes sur les bonnes pratiques de gestion des matrices de validation et sur l'importance d'une mise à jour systématique des données est essentiel pour réduire les erreurs. En sensibilisant les équipes aux risques de ces erreurs, il est possible de limiter les oublis et les négligences.
5. **Suivi et audits réguliers** : Organiser des audits réguliers des matrices de validation permet d'assurer qu'elles sont correctement tenues à jour et que les calculs sont réalisés selon les bonnes pratiques. Un suivi périodique permet de détecter les incohérences ou les erreurs dans les matrices avant qu'elles n'entraînent des conséquences sur les méthodes analytiques.

En combinant ces solutions, il est possible de réduire considérablement le risque d'erreurs de calcul et de garantir que les matrices de validation sont fiables et précises, ce qui est essentiel pour la réussite des projets de développement de méthodes analytiques.

2.4 Insister sur des validations impossibles ou inefficaces

Parfois, certaines pièces ou équipements sont tellement complexes à nettoyer ou les critères d'acceptation si stricts qu'il devient presque impossible de valider le procédé de nettoyage. Insister sur des méthodes inefficaces peut entraîner **une perte de temps** et de **ressources**.

Dans ces situations, il peut être judicieux de **dédier** certaines pièces ou équipements spécifiques à un produit particulier. Cette approche est particulièrement pertinente dans les cas suivants :

- **Pièces difficiles à nettoyer ou à contrôler** : Par exemple, les poinçons, en raison de leur géométrie complexe, représentent des zones à haut risque de rétention de résidus.
- **Produits avec des limites résiduelles extrêmement basses** : Certains produits nécessitent un niveau de propreté si strict qu'il devient impossible à atteindre avec les méthodes de nettoyage disponibles sur le site.

Cependant, l'utilisation de pièces ou équipements dédiés engendre **des coûts supplémentaires**.

Ces coûts peuvent inclure **l'achat de nouveaux équipements** (comme des touques ou d'autres contenants spécifiques) ou la gestion logistique de pièces supplémentaires. Néanmoins, cette solution peut parfois se révéler économiquement plus avantageuse que le développement de nouvelles méthodes analytiques, souvent longues et coûteuses.

En choisissant la dédication d'équipements, il est essentiel de considérer les impacts sur la planification, l'espace de stockage et la gestion des opérations. Bien que coûteuse, cette stratégie garantit une **maîtrise optimale des risques de contamination croisée et une conformité réglementaire renforcée**, tout en évitant des efforts excessifs sur des validations impossibles ou peu réalistes.

2.5 Lancement prématuré des développements analytiques sans prise en compte des évolutions futures

Lors du développement des méthodes analytiques, une erreur fréquente est de commencer **trop tôt** sans avoir validé correctement la matrice de production ni pris en compte les évolutions potentielles des critères du produit.

Il arrive qu'un développement soit lancé sur un produit, puis que des ajustements dans les critères, comme un changement du produit Worst Case (WC) du groupe, modifie la direction du projet.

Par exemple, si le produit WC n'est fabriqué qu'une fois par an, cela pourrait entraîner un délai de trois ans pour valider la méthode, retardant ainsi la validation de tous les produits du groupe.

Une autre erreur souvent commise est l'oubli de prendre en compte **les productions futures**. Par exemple, il peut arriver que le lancement d'un **nouveau produit** soit prévu pour arriver dans six mois, mais que le service Validation n'en soit pas informé et ne le prenne pas en compte dans ces calculs. Ce nouveau produit pourrait alors bouleverser la matrice de production existante et impacter le choix du produit WC, entraînant ainsi un ajustement non prévu du développement.

Il en va de même pour les ** quipements** : si un changement de cuve ou d'équipement est prévu, cela pourrait modifier la taille du train d'équipement et entraîner des ajustements dans le calcul du LAS. (7.4)

Cette précipitation dans le lancement d'un développement peut aboutir à des conséquences importantes, comme des retards dans la mise sur le marché ou des décalages dans les validations.

Une solution consiste à s'assurer que **tous les critères sont bien définis et validés, avec les différents services**, avant de commencer le développement.

Si nécessaire, il peut être judicieux de choisir un produit WC fabriqué plus fréquemment, pour éviter des délais trop longs.

En tout état de cause, une planification minutieuse et une prise en compte des critères évolutifs, y compris les nouveaux produits et équipements, permettent d'optimiser le processus de validation.

2.6 Précipitation dans le choix du laboratoire externe

Une autre erreur souvent rencontrée dans le développement des méthodes analytique est de se précipiter dans le **choix d'un laboratoire externe** sans avoir pris le temps de définir clairement les attentes et les critères de sélection. Par manque de planification, il est facile de se laisser guider uniquement par la disponibilité immédiate du laboratoire, en négligeant d'autres éléments cruciaux comme le **coût, la robustesse de la méthode ou les délais de validation**. Cette approche peut entraîner des dépenses inutiles, des retards si la méthode choisie ne correspond finalement pas aux attentes, voire l'impossibilité de répondre aux critères de validation nécessaires.

Pour éviter des erreurs, il est essentiel de **comparer plusieurs laboratoires** avant de faire un choix. Lorsque le développement en interne est impossible ou trop complexe, il est essentiel de solliciter plusieurs laboratoires externes afin de comparer leurs propositions.

Avant toute décision, il faut clarifier les priorités : privilégie-t-on un développement rapide, quitte à accepter un coût plus élevé, ou dispose-t-on d'un délai plus souple permettant d'opter pour une alternative plus économique ?

En mettant **plusieurs laboratoires en concurrence**, il est possible d'évaluer leurs méthodes, délais et coûts afin de choisir la meilleure option selon les contraintes du projet. Cette démarche permet d'optimiser les ressources tout en s'assurant d'obtenir une méthode analytique fiable et adaptée aux exigences réglementaires.

2.7 Absence de tests en routine compromettant la validation du nettoyage

Une erreur fréquente dans la validation du nettoyage est de ne pas prévoir les **tests à réaliser en routine** pour s'assurer du maintien des conditions validées. L'absence de contrôles réguliers peut entraîner **l'accumulation de résidus non détectés**, compromettant ainsi la conformité du processus et la sécurité des produits fabriqués.

Pour garantir le maintien de l'état validé, des tests réguliers sont réalisés selon le type de produit et l'équipement utilisé.

- **Conductivité** : Ce test est réalisé pour tous les produits, qu'ils contiennent ou non un détergent, afin de détecter toute présence de résidus conducteurs.
- **Test COT (Carbone Organique Total)** : Ce test est réservé aux produits *worst case* sur des équipements non dédiés, pour lesquels la validation du nettoyage (VN) n'a pas encore été réalisée. Le test COT est une méthode non spécifique, qui détecte la présence de carbone organique provenant de divers contaminants (API, excipients, détergents, particules, microbes). Il offre plusieurs avantages : sensibilité élevée, rapidité d'exécution, simplicité et coût modéré. En revanche, le COT ne peut pas être fait si le produit n'est pas soluble dans l'eau. On ne pourra donc pas faire de COT sur une pommade.

En intégrant ces tests dans un programme de surveillance continue, on s'assure que le niveau de propreté requis est maintenu et que les écarts sont immédiatement corrigés avant qu'ils n'affectent la production.

Les tests à réaliser en routine sont résumés dans le [Tableau XXIV](#) ci-dessous, qui présente les tests à effectuer en fonction du type de produit et de l'équipement utilisé.

Tableau XXIV : Tests à réaliser en routine selon le type de produit et d'équipement

Légende : Ce tableau résume les tests de routine à effectuer en fonction du type de produit et d'équipement. Il distingue les tests obligatoires des tests supplémentaires, notamment pour les produits *worst case* et les équipements non dédiés.

	Routine	Tests supplémentaires
Produit worst case sur équipement non dédié	Visuel Conductivité	COT si VN non prononcée pH si détergent
Produit worst case sur équipement dédié	Visuel Conductivité	pH si détergent
Produit non worst case et équipement	Visuel Conductivité	pH si détergent

3 Les inspections

Si l'on parle souvent de la mise en place de la validation du nettoyage, on évoque moins sa finalité première : **garantir la sécurité des patients en assurant la qualité constante des médicaments.**

Les inspections, bien qu'importantes, ne sont qu'une conséquence de ce travail et non un objectif en soi.

Cette partie vise à apporter une aide concrète sur les **attentes des inspecteurs, les documents requis, leur présentation**, et se conclura par des **conseils pratiques** pour aborder le plus sereinement possible ces inspections.

3.1 Les attendus des inspecteurs

Les inspecteurs cherchent à s'assurer que le **procédé de nettoyage est validé, maîtrisé et reproductible** pour garantir l'absence de contamination croisée. Ils voudront s'assurer qu'une **stratégie claire** a été mise en place avec ses justifications et **documents** associés, des données robustes et vérifiables afin de démontrer l'efficacité du procédé, et une approche basée sur les risques :

- Les choix des WC,
- Des équipements validés,

- Les recettes de nettoyage,
- Des méthodes d'analyses,
- Les plannings des validations passées et futures
- Etc.

En cas d'anomalie, il faudra présenter une **stratégie de gestion des déviations, les résultats de l'investigation ainsi que les actions correctives et préventives associées**. Pour terminer, il sera important de montrer une **traçabilité** des contrôles réalisés en routine et des revalidations périodiques.

Le but est de montrer que vous savez ce que vous faites et où vous allez.

3.2 Les documents à préparer

Il est essentiel que tous les **documents** rédigés dans le cadre de la validation du nettoyage soient **clairs, pratiques et concis**. Ces documents doivent privilégier **l'utilisation de schémas et/ou de photos** ainsi que des descriptions exhaustives à chaque étape pour garantir leur compréhension et leur pertinence.

Il est judicieux d'organiser les documents de manière logique en suivant la démarche de validation. Un classeur ou dossier numérique bien structuré et annoté facilitera la présentation lors de l'inspection.

La Figure 9 présente les documents essentiels en validation du nettoyage, ainsi que ceux nécessaires lors des inspections réglementaires.

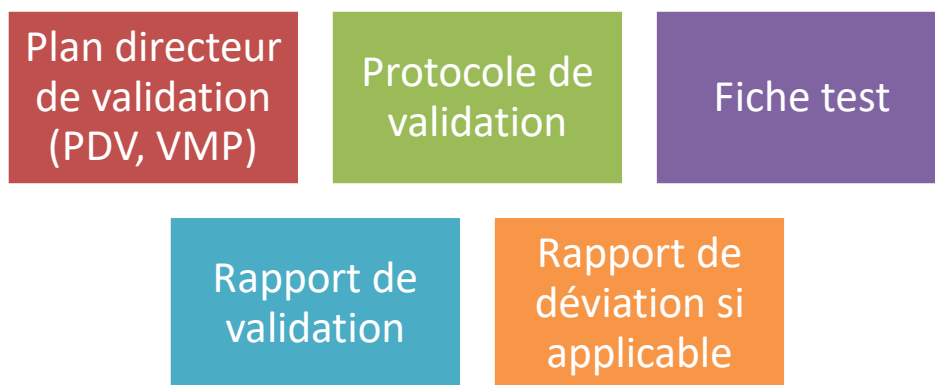


Figure 9 : Documents essentiels en validation du nettoyage et inspections réglementaires

Légende : Cette figure récapitule les cinq documents clés en VN et fréquemment demandés lors des inspections réglementaires.

3.2.1 Le plan directeur de validation (PDV)

Le **Plan Directeur de Validation (PDV)** ou **Validation Master Plan (VMP)** est un document stratégique qui établit la **politique**, la **methodologie**, et les **responsabilités** liées aux activités de qualification et de validation. Il s'applique à l'ensemble des systèmes, équipements, procédés, matériels et locaux du site ayant un impact potentiel sur la qualité des produits. (15) (26) (25)

3.2.1.1 Rôles et objectifs du PDV

Le PDV joue plusieurs rôles essentiels :

- **Stratégie** : Il définit la politique de qualification et validation, en précisant les méthodes employées, telles que les validations prospectives ou concomitantes, et les approches par groupage.
- **Organisation et responsabilités** : Il détaille les rôles et responsabilités de chaque acteur impliqué, ainsi que l'architecture documentaire, incluant les protocoles, rapports et autres supports.
- **Inventaire et priorisation** : Il recense les installations, équipements et procédés à valider, et établit des priorités à travers une analyse de risques et une programmation logique des activités. Par exemple, la validation de systèmes critiques (comme une centrale de traitement d'air) précède celle des procédés dépendants (comme le nettoyage des locaux).
- **Méthodologie** : Il décrit les étapes critiques des validations, les tests à réaliser, les critères d'acceptation, et la maîtrise des changements pour garantir une requalification ou revalidation en cas de modification, déplacement ou évolution des procédés ou équipements.
- **Documentation et suivi** : Il permet de piloter les activités de qualification et de validation, avec un planning annuel détaillant les qualifications et validations prévues, les ressources allouées, le bilan des actions passées et les plans d'actions à mettre en œuvre au regard des écarts et risques identifiés.

3.2.1.2 Contenu du PDV

Voici une liste complète des éléments à intégrer dans un PDV (site), incluant les exigences spécifiques des BPF :

- **Politique de qualification et de validation** : description de la politique générale de l'entreprise en matière de qualification et de validation, fixant les objectifs et principes directeurs pour assurer la conformité réglementaire et la qualité. La stratégie présentée doit inclure la description des étapes de validation initiale, et de qualification initiale (Qualification de Conception (QC), Qualification d'installation (QI), Qualification Opérationnelle (QO), Qualification de Performance (QP)). Les modalités et les fréquences de qualification et de validation périodiques doivent également y figurer.
- **Structure organisationnelle et responsabilités** : description des rôles et responsabilités de chaque département ou équipe impliqués dans les activités de qualification et validation, ainsi que leurs interactions.
- **Documentation et traçabilité** : protocole pour la rédaction, la révision, et l'archivage de la documentation de qualification et validation, assurant la traçabilité de chaque action et la conformité aux exigences BPF.
- **Inventaire et statut des installations, équipements, systèmes et procédés critiques** : inventaire exhaustif des installations, équipements, systèmes informatisés, et procédés présents sur le site (dont le nettoyage), accompagné de l'état de qualification et de validation de chaque élément (par exemple qualifié, en requalification, ou à qualifier). Les dates des qualifications et validations réalisées doivent être listées.
- **Critères d'acceptation** : stratégie de définition des critères d'acceptation en cohérence avec les normes réglementaires et les spécificités des produits et procédés, permettant de garantir l'objectivité et la fiabilité des validations.

- **Gestion des anomalies et écarts aux protocoles** : description des procédures de gestion des anomalies et des écarts aux protocoles, avec définition d'actions correctives et préventives.
- **Maîtrise des changements** : description du processus de gestion des modifications affectant les systèmes, équipements, procédés, ou installations et susceptibles d'impacter leur statut qualifié ou validé, incluant les rôles et responsabilités, ainsi que les étapes de documentation des changements.
- **Projets des qualifications et validation à venir** : liste des qualifications et validations planifiées pour l'année, incluant les qualifications et validations initiales, les requalifications et revalidations, et les mises à jour rendues nécessaires par des changements ou des non-conformités.
- **Références aux documents existants** : liens vers les documents de référence en vigueur (protocoles, procédures opératoires standard, guides internes), afin de garantir la cohérence et l'accessibilité des informations.

3.2.1.3 PDV et la validation du nettoyage

Lorsqu'il s'agit de validation du nettoyage, un **Plan Directeur de Validation du nettoyage (PDVN)** peut être élaboré. Ce document **précise la méthodologie spécifique** à la validation du nettoyage :

- Définition des **surfaces critiques** et des **contaminants** à surveiller.
- Choix des **méthodes d'échantillonnage**, des **tests de validation** (comme les tests de "worst-case") et des **critères d'acceptation**.
- Détermination des **fréquences de validation** et des **modalités de suivi** des paramètres critiques (comme les temps de "dirty hold time").
- Gestion des **déviations**.
- Gestion des **validations périodiques**.

Le PDV, par sa structure claire et exhaustive, constitue un outil essentiel pour garantir que **toutes les activités de qualification et validation sont conformes, planifiées, documentées, et suivies efficacement**.

Il doit être mis à jour systématiquement en cas d'évolution des données, notamment celles contenues dans les annexes, afin de garantir leur pertinence et leur conformité avec les dernières exigences et pratiques.

3.2.1.4 Astuces

1. Pour créer un PDV efficace, commencez par **identifier les éléments critiques à qualifier et à valider** (locaux, utilités, équipements, systèmes et procédés), puis évaluer les **priorités** et les **ressources** disponibles. Impliquez dès le départ les services clés (qualité, production, ingénierie) afin d'établir un plan réaliste, structuré et conforme aux exigences réglementaires et aux besoins opérationnels du site.
2. Il peut être judicieux de présenter, pour chaque type de procédé, un **sommaire correspondant aux 15 paragraphes du chapitre 10 de l'annexe 15** de façon à répondre à un auditeur et un inspecteur très rapidement et de manière synthétique.
3. De même, il faudra enrichir ce document à l'aide d'annexes tel que :
 - Tableau XII : Exemple de Matrice de cotation des 4 critères WC et calcul du score de criticité
 - Tableau XIV : Exemple matrice de regroupement de produit/équipement/recette

- Annexe Matrice Données brutes pour illustrer les critères d'acceptations : Dose minimale thérapeutique, PDE, Dose journalière maximum, taille de lot minimale et maximale, surfaces d'équipement partagés entre deux produits etc.
4. Pour terminer, un **document de synthèse annuel** devra être rédigé afin de statuer sur les procédés validés, ceux en cours de validation, ceux à éventuellement revalider. Ce document permettra de montrer aux inspecteurs, de façon claire et rapide, où vous en êtes dans vos validations.

3.2.2 Analyse de risque (AdR)

L'analyse de risque est un document structurant élaboré conformément aux exigences du **Plan Directeur de Validation (PDV)**. Il définit les principes fondamentaux de la validation en précisant l'organisation des activités, les paramètres critiques, ainsi que les spécifications et périmètres concernés. Ce document est essentiel pour identifier les produits et équipements critiques et garantir la **conformité réglementaire** tout en maîtrisant les risques liés à la contamination ou à d'autres non-conformités.

L'analyse de risque est rédigée par l'équipe **Qualification/Validation** et suit un processus rigoureux :

1. **Identification des produits et équipements critiques** : Détermination des éléments nécessitant une validation renforcée en fonction de leur impact potentiel.
2. **Définition des responsabilités** : Attribution des rôles des différents acteurs impliqués (Assurance Qualité, Production, Contrôle Qualité, etc.).
3. **Évaluation des risques** : Mise en place d'une **matrice de cotation** pour quantifier les risques selon des critères prédéfinis.
4. **Validation et approbation** : Révision par les responsables concernés avant validation finale par la **direction qualité**.

L'évaluation repose sur une **matrice de cotation**, qui attribue un score global basé sur trois critères :

- **Occurrence** : fréquence à laquelle un risque pourrait se produire.
- **Gravité** : impact potentiel sur la qualité du produit ou la sécurité du patient.
- **Détection** (optionnelle) : capacité à identifier le risque avant qu'il n'impacte le produit.

Chaque critère est noté sur une échelle définie (ex. : 1 à 5 ou 1 à 10). Le score final est obtenu en multipliant les valeurs attribuées à ces critères et permet de **classer le risque** en trois catégories :

- **Faible** : Acceptable sans action spécifique.
- **Modéré** : Requiert une surveillance ou des contrôles renforcés.
- **Élevé** : Doit être traité en priorité avec des actions de mitigation.

Les risques jugés **élevés** nécessitent des mesures correctives pour réduire leur criticité. Ces actions peuvent inclure :

- L'optimisation des procédures de nettoyage et de validation.
- L'amélioration des contrôles en cours de fabrication (IPC).
- La mise en place d'un suivi renforcé et de formations spécifiques.

L'analyse de risque est un outil **dynamique**, mis à jour régulièrement en fonction des retours d'expérience et des évolutions réglementaires. Elle permet de **prioriser les efforts** de validation pour assurer la qualité des produits et la sécurité des patients, tout en garantissant une approche conforme aux bonnes pratiques pharmaceutiques.

3.2.3 Rédaction d'un protocole de validation

La **rédaction d'un protocole de validation** est une étape clé pour garantir la **reproductibilité** et la **fiabilité des processus**, notamment dans le cadre des opérations de nettoyage. Le nettoyage manuel est souvent jugé trop aléatoire et non reproductible, nécessitant la mise en place de modes opératoires détaillés, de modules de formation complets, ainsi que de méthodes d'habilitation adaptées pour les opérateurs. De plus, il est impératif de valider des situations "Worst Case" afin d'anticiper les scénarios les plus défavorables.

Le protocole de validation doit être **rédigé en accord avec la procédure générale de validation du site**. Ce document structure les conditions de mise en œuvre de la validation, en incluant la démarche à suivre, les motifs de la validation, la composition de l'équipe dédiée, les principes méthodologiques, le calendrier, ainsi que les objectifs à atteindre. Il est soumis à l'approbation de spécialistes connaissant bien le processus, chaque point devant être justifié de manière rationnelle.

Le protocole inclut également des informations détaillées sur :

1. **Le procédé de nettoyage et son environnement** : caractéristiques des équipements, nature des surfaces, types de produits à nettoyer (solubilité, réactivité), délais et conditions de stockage avant et après nettoyage. Pour le nettoyage manuel, une attention particulière est portée à la formation et à l'aptitude des opérateurs, tandis que pour les stations de nettoyage en place, les paramètres critiques tels que la concentration en détergent, la température ou la pression sont spécifiés.
2. **Les tests à effectuer** : contrôles visuels des points critiques, prélèvements définis pour représenter les zones de contamination possibles, avec un plan précis (schéma ou photographie). Les critères d'acceptation, les méthodes de traitement et d'analyse des échantillons, ainsi que les performances des méthodes utilisées (rendement de récupération, limites de détection, reproductibilité) doivent être documentés.
3. **Les documents d'enregistrement** : formulaires pré-imprimés pour faciliter la qualification des équipements et la synthèse des résultats.

Enfin, le protocole doit inclure un sommaire, une introduction décrivant le cadre et le type de validation, un historique du processus à valider, les rôles et responsabilités des services impliqués, une description des actifs et excipients utilisés, un schéma du processus (flow chart), une liste des équipements avec leur statut de qualification, une revue des étapes critiques en lien avec l'analyse de risques, un tableau des paramètres et spécifications produits, ainsi qu'une description détaillée des étapes et tests à réaliser.

Il est essentiel d'inclure des **illustrations**, telles que des **photos** ou des **schémas**, afin de clarifier les étapes. Chaque paramètre critique TACT doit être précisément identifié et associé à son étape correspondante, garantissant ainsi une compréhension complète et une traçabilité optimale des actions. (32) (15)

3.2.4 Fiche test

La **fiche test** est un document essentiel dans le cadre de la validation du nettoyage. Elle permet de **consigner de manière standardisée toutes les informations relatives aux essais réalisés pour démontrer l'efficacité d'une procédure de nettoyage**. Son objectif principal est d'assurer la **traçabilité des tests** effectués, de faciliter l'interprétation des résultats et de garantir la conformité aux exigences réglementaires.

Une fiche test comprend généralement plusieurs sections :

- **Identification du test** : numéro de référence, date, équipement concerné, procédure de nettoyage évaluée.
- **Méthodologie** : description des échantillons prélevés (type, localisation, mode de prélèvement), méthodes analytiques utilisées, seuils d'acceptabilité.
- **Résultats et analyses** : concentrations résiduelles mesurées, conformité des résultats par rapport aux critères établis.
- **Conclusion** : validation ou non de la procédure de nettoyage, actions correctives éventuelles.

La conception de la fiche test repose sur plusieurs étapes clés :

1. **Définition des paramètres critiques** : identification des résidus à surveiller (principes actifs, excipients, agents de nettoyage) et des limites acceptables en fonction des critères réglementaires (FDA, EMA, PIC/S).
2. **Sélection des méthodes d'échantillonnage et d'analyse** : choix des techniques les plus adaptées (prélèvement par écouvillonnage ou rinçage, HPLC, spectrophotométrie UV, COT, etc.).
3. **Élaboration du format de la fiche** : mise en place d'un document clair, structuré et conforme aux exigences qualité, facilitant son utilisation lors des tests.
4. **Validation et harmonisation** : test de la fiche sur plusieurs équipements pour s'assurer de sa pertinence et de sa reproductibilité.

En garantissant une collecte rigoureuse des données et une interprétation fiable des résultats, la fiche test constitue un élément clé du dossier de validation du nettoyage, contribuant ainsi à la conformité des procédés industriels et à la sécurité des produits pharmaceutiques.

3.2.5 Le rapport de validation

Le rapport de validation est un document essentiel dans l'industrie pharmaceutique, **élaboré une fois que les trois lots consécutifs de validation ont été produits** et que l'ensemble des résultats physico-chimiques et microbiologiques est disponible. Il constitue une **synthèse** complète des activités menées et permet d'évaluer la conformité du processus de fabrication. Dans certains cas de revalidation à faible risque, des rapports intermédiaires peuvent être rédigés pour statuer sur les lots fabriqués et permettre leur mise sur le marché avant la finalisation du rapport complet. (15)

Le rapport de validation est préparé par le service validation et comprend généralement les éléments suivants :

- **Sommaire** : Vue d'ensemble structurée du document pour faciliter la navigation.
- **Introduction** : Présentation du cadre de la validation, spécifiant le type de validation (nouveau produit, revalidation, changement critique), le produit concerné et le site de fabrication.
- **Contexte** : Historique du processus ou des modifications ayant nécessité la validation.
- **Rôles et responsabilités** : Définition des missions des différents services impliqués (Assurance Qualité, Contrôle Qualité, Production, Validation).

- **Description de la formule** : Détail des actifs et excipients utilisés, leurs quantités et propriétés spécifiques.
- **Description du processus** : Présentation claire, souvent sous forme de flow chart, des étapes du procédé de fabrication.
- **Équipements** : Liste des équipements employés avec leur statut de qualification et de validation du nettoyage.
- **Résumé des lots fabriqués** : Tableau récapitulatif des lots, incluant les numéros, les dates clés du processus et les données pertinentes.
- **Déviations** : Identification et analyse des écarts par rapport au protocole initial (ex. prélèvements manquants, ajustements de machines, modification des contrôles).
- **Résultats des paramètres machines et IPC** : Présentation des données sous forme de tableaux et graphiques illustrant la stabilité ou la variabilité des contrôles en cours de production (IPC).
- **Résultats physico-chimiques et microbiologiques** : Synthèse des analyses sous forme de tableaux et graphiques pour une meilleure interprétation.
- **Discussion** : Analyse critique des résultats, appuyée par des évaluations statistiques si nécessaire, et discussion sur l'impact potentiel sur le procédé.
- **Conclusion** : Évaluation finale du statut de validation du processus (conforme, non conforme, conforme sous réserve) et décision concernant la libération des lots (intégrale, partielle ou avec restrictions).
- **Résumé des paramètres clés** : Regroupement des paramètres machines et produits pour faciliter l'actualisation ou la création d'un Master Batch Record (MBR) de routine.

Ce rapport constitue une base essentielle pour garantir la traçabilité des activités de validation, l'évaluation des performances du procédé et la prise de décisions éclairées concernant la mise en production et la libération des lots. Il s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue et de conformité réglementaire, assurant la robustesse des processus et la qualité des produits pharmaceutiques.

3.2.6 Rapport de déviation

Les rapports de déviation sont des documents clés du système qualité pharmaceutique. Ils permettent **d'identifier, d'analyser et de documenter toute non-conformité ou écart par rapport aux procédures établies et aux réglementations**. Son objectif est d'assurer la traçabilité des incidents, d'évaluer leur impact sur la qualité des produits et de mettre en place des actions correctives et préventives appropriées.

Un rapport de déviation suit généralement une structure standardisée comprenant plusieurs sections :

- **Identification de la déviation** : numéro de référence, date de survenue, service ou zone concernée.
- **Description détaillée** : nature de la déviation (mineure, majeure, critique), processus impacté, circonstances de l'incident.
- **Analyse des causes** : identification des facteurs ayant contribué à la déviation (erreur humaine, problème matériel, non-respect des procédures, etc.).
- **Évaluation de l'impact** : analyse des conséquences potentielles sur la qualité du produit, la sécurité du patient et la conformité réglementaire.
- **Actions correctives et préventives (CAPA)** : mise en place de mesures immédiates pour corriger l'écart et d'actions préventives pour éviter sa récurrence.

- **Validation et clôture** : vérification de l'efficacité des actions mises en place, approbation par les responsables qualité.

L'élaboration d'un rapport de déviation suit plusieurs étapes essentielles :

1. **Déclaration de la déviation** : tout écart doit être signalé rapidement à l'équipe qualité via un formulaire ou un outil informatisé.
2. **Enquête et analyse des causes** : mise en place d'une investigation approfondie pour identifier l'origine de la déviation, souvent en utilisant des méthodes comme l'analyse des 5M ou les 5 pourquoi.
3. **Définition des actions correctives et préventives (CAPA)** :  laboration d'un plan d'action adapté pour remédier à la situation et prévenir les récidives.
4. **Suivi et validation des actions** : vérification de la mise en œuvre des mesures et de leur efficacité avant la clôture du rapport.

Le rapport de déviation joue un rôle essentiel dans l'amélioration continue des processus industriels. Il contribue à garantir la conformité réglementaire, à renforcer la culture qualité et à prévenir la réapparition des écarts dans un environnement pharmaceutique rigoureux.

Conclusion

La validation du nettoyage est un élément central des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), garantissant la sécurité des patients et la qualité des médicaments. Cette thèse a exploré en détail les exigences réglementaires de l'annexe 15 des BPF, en mettant en évidence l'évolution des normes et l'importance croissante des approches fondées sur la gestion des risques et l'évaluation de la toxicité des résidus. Elle a notamment souligné l'obsolescence de certaines données historiquement utilisées par l'industrie, comme la **DL50**, au profit de nouvelles références telles que la **PDE (Permitted Daily Exposure)**, désormais exigées par les autorités réglementaires.

L'étude a également analysé les **différentes stratégies de validation du nettoyage**, notamment la définition des critères d'acceptation, le choix des méthodes analytiques, l'évaluation des équipements critiques et l'importance de la qualification des procédés. Elle a mis en avant les défis pratiques rencontrés sur le terrain, en insistant sur la nécessité d'une **documentation rigoureuse**, d'une **collaboration efficace entre les équipes** et d'une **gestion proactive des changements** pour garantir le maintien d'un état validé tout au long du cycle de vie des équipements et des procédés.

Cette thèse a cherché à fournir des **outils** permettant aux sites de production pharmaceutique, en particulier les **sites injectables multiproduits**, de répondre aux exigences réglementaires en vigueur. En prenant pour référence l'un des cas les plus complexes, elle offre également des solutions applicables aux sites monoproduits ou non injectables, qui font face à des contraintes moindres. Ce travail apporte une vision globale de la validation du nettoyage en expliquant son **cadre réglementaire, ses objectifs, ses critères de validation, les méthodologies possibles et les conditions nécessaires à son maintien dans le temps**.

L'un des principaux apports de cette recherche est d'avoir proposé une **approche méthodique et structurée**, intégrant à la fois les impératifs réglementaires et les enjeux industriels actuels. Contrairement aux études se concentrant uniquement sur la conformité réglementaire, cette thèse met en lumière l'importance d'une **gestion proactive et documentée** du nettoyage. Cela permet non seulement de garantir une qualité constante des médicaments et d'assurer la sécurité des patients, mais aussi de faciliter **les audits et inspections, renforçant ainsi la traçabilité et la conformité dans le respect des normes**.

Elle ne se limite pas à expliquer ce qui est attendu en matière de validation du nettoyage, mais fournit également des **astuces pratiques** et met en garde contre les **pièges courants**, aidant ainsi les industriels à optimiser leur démarche.

Toutefois, bien que cette recherche apporte des pistes d'amélioration, certains **cas particuliers mériteraient des approfondissements**. De plus, l'évolution rapide des normes réglementaires pourrait influencer les recommandations formulées dans ce travail. Enfin, l'émergence de **nouvelles technologies** et les **enjeux environnementaux** liés aux procédés de nettoyage nécessiteraient une réflexion plus poussée pour garantir une approche durable et innovante.

Pour aller plus loin...

L'évolution constante des réglementations et des exigences industrielles pousse les acteurs du secteur à repenser la validation des procédés de nettoyage. Face à la nécessité de réduire la variabilité, d'améliorer la traçabilité et de répondre aux défis environnementaux, plusieurs tendances émergent, marquant une transition vers des **méthodes plus automatisées, intelligentes et durables**. Pour terminer cette thèse, je souhaiterais aborder six points qui démontrent que la validation du nettoyage peut être améliorée et que des réglementations dans ce sens vont certainement apparaître dans les années à venir.

1 L'Automatisation et l'Intelligence Artificielle (IA)

L'intégration de l'IA et du machine learning ouvre la voie à des validations du nettoyage plus dynamiques et réactives. Ces technologies permettraient **d'analyser en temps réel les performances des procédés** et d'ajuster automatiquement les paramètres pour garantir une efficacité optimale. L'utilisation de **robots équipés de capteurs** intelligents pourrait également assurer un nettoyage précis et une validation simultanée, limitant les interventions humaines et les risques d'erreurs. (33)

2 Technologies de capteurs avancées et contrôle en temps réel

L'avenir de la validation du nettoyage repose sur des capteurs toujours plus performants, capables de détecter instantanément les résidus, les contaminants et les variations critiques. Intégrés **directement aux équipements**, ces capteurs permettraient de réaliser un monitoring continu et d'éliminer le besoin de prélèvements manuels, réduisant ainsi les délais et les incertitudes dans l'évaluation des procédés. (34)

3 Validation à distance et digitalisation

Avec le développement des objets connectés et des plateformes cloud, la validation du nettoyage pourrait être réalisée à distance, en **centralisant et analysant les données** des capteurs en temps réel. L'intégration de systèmes physiques et numériques permettraient aux fabricants de garantir la **traçabilité et l'intégrité des enregistrements**, renforçant ainsi la transparence des processus.

Cette digitalisation offrirait une meilleure visibilité sur l'efficacité des cycles de nettoyage, facilitant l'identification des écarts et des axes d'amélioration. En exploitant ces données, les équipes pourraient affiner leurs stratégies et optimiser les paramètres critiques pour garantir une maîtrise totale du procédé.

Par ailleurs, l'utilisation de la **réalité augmentée** pourrait être exploitée pour assister les opérateurs dans la vérification et l'optimisation des procédures, en leur fournissant des indications visuelles précises et interactives pour améliorer l'efficacité et réduire les risques d'erreur. (35)

4 Une Validation plus éco-responsable

L'évolution réglementaire et les préoccupations environnementales incitent à adopter des méthodes plus durables :

- Le retrait progressif de certains détergents du marché impose le développement de nouvelles formulations plus respectueuses de l'environnement.
- L'essor des équipements à usage unique limite les risques de contamination croisée tout en réduisant les besoins en nettoyage. (36)

- Les méthodes analytiques vertes, moins consommatrices de solvants et d'énergie, s'intègrent de plus en plus dans les stratégies de validation. (37)

5 Approche QbD et la fiabilisation des recettes de nettoyage

L'application du concept *Quality by Design (QbD)*   la validation du nettoyage permettrait d'optimiser les procédés dès leur conception, en identifiant et maîtrisant en amont les paramètres critiques. Cela impliquerait une meilleure standardisation des recettes de nettoyage, une adaptation plus fine aux spécificités des équipements et des produits, et une réduction du nombre d'essais nécessaires lors des validations. (38)

6 Evolution des normes et nouvelles méthodes d'évaluation

Les exigences réglementaires évolueront probablement vers des certifications intégrant les nouvelles technologies. Les méthodes actuelles, souvent basées sur des prélèvements microbiologiques et des analyses chimiques, pourraient être complétées ou remplacées par des techniques non invasives plus rapides et précises, comme la spectroscopie moléculaire.(39)

Bibliographie

1. Google Docs [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Annexe 15 des BPF.pdf. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/1nVmmhyCcNT8ZMbu43uIkMN4mSR5S1Cqt/view?usp=drive_open&usp=embed_facebook
2. Eudralex annexe 15 VN .pdf - Google Drive [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/1L0sa_jViUIZfpRWyJ4lYVmfctOuTt5ZL/view
3. Affairs O of R. Validation of Cleaning Processes (7/93). FDA [Internet]. 4 mai 2022 [cité 15 janv 2025]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/validation-cleaning-processes-793>
4. article_scientifique_vague32_0pdf_articles_32pdf3.pdf [Internet]. [cité 15 janv 2025]. Disponible sur: https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2011/08/article_scientifique_vague32_0pdf_articles_32pdf3.pdf
5. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 2017 [cité 15 janv 2025]. Bonnes Pratiques de Fabrication pour la Validation du Nettoyage. Disponible sur: <https://www.a3p.org/nouvelles-exigences-bonnes-pratiques-de-fabrication-europeennes-concernant-validation-nettoyage/>
6. la validation dans l'industrie pharmaceutique [Internet]. 2024 [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=MBoqjfzoz6Y>
7. Surface roughness key to microbial control [Internet]. European Pharmaceutical Review. [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/171744/surface-roughness-key-to-microbial-control/>
8. Institut National de Recherche et de Sécurité I. Matières plastiques et adjuvants hygiène et sécurité. ED638; 2006.
9. Validation des procédés de nettoyage des équipements par David U.pdf - Google Drive [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/14oxLPg4Ryv4o58LEHctSZV-kWPfDX-h_/view
10. Google Docs [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Lavague Validation du nettoyage. pdf. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/1BdWeHQbCAn47BEsMjZ6fXmC2_5-UWwOR/view?usp=drive_open&usp=embed_facebook
11. A3P. Guide Pratique BPF Annexe 15 Chapitre 10. A3P Collection; 2022.
12. Google Docs [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Validation du nettoyage Pierre Devaux.pdf. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/12braAOBeZsr_WBkfcxZ1QI6x6Cs2Iwg/view?usp=drive_open&usp=embed_facebook
13. Google Docs [Internet]. [cité 1 oct 2024]. APIC cleaning Validation .pdf. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/1nU0nsrS0woNS4CbhBLW0jg6hzwTL_vPj/view?usp=drive_open&usp=embed_facebook

14. Google Docs [Internet]. [cité 13 nov 2024]. VN A3P 30-06-21.docx. Disponible sur: https://docs.google.com/document/d/1Qc09F7MwUf_1Z3DIAWG3ekptilchni78/edit?usp=drive_web&oid=106576380477174308996&rtpof=true&usp=embed_facebook
15. Groupe IMT. Cahier technique: Qualification et Validation dans l'industrie pharmaceutique. IMT. Tours; 2017.
16. 3 Conseils Clés pour une validation du nettoyage réussie dans l'industrie pharmaceutique [Internet]. 2024 [cité 2 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=9HXzlc8jalk>
17. Google Docs [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Maitrise de la contamination (SALLES PROPRES).pdf. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/1N7-OpFZBgl7i3cuT9-Iujw76G8ee66GA/view?usp=drive_open&usp=embed_facebook
18. gmp_part_iii_hbel_fr_def.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2024]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/gmp_part_iii_hbel_fr_def.pdf
19. ema-chmp-cvmp-swp-246844-2018.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2025]. Disponible sur: https://consultations.tga.gov.au/tga/proposed-adoption-of-international-scientific-guid/user_uploads/ema-chmp-cvmp-swp-246844-2018.pdf
20. Google Docs [Internet]. [cité 20 nov 2024]. Copie de UE4-PS1-D.UGOLINI- Validation nettoyage.docx. Disponible sur: https://docs.google.com/document/d/1lrLAI4hpZBbVmLFijNuF9LM28zf9cQcb/edit?usp=drive_web&oid=106576380477174308996&rtpof=true&usp=embed_facebook
21. ICH Q3C (R9) Guideline on impurities: guideline for residual solvents Step 5.
22. Google Docs [Internet]. [cité 21 oct 2024]. UE4-PS1-D.UGOLINI- Validation nettoyage.docx. Disponible sur: https://docs.google.com/document/d/1lrLAI4hpZBbVmLFijNuF9LM28zf9cQcb/edit?usp=embed_facebook
23. Validation du nettoyage. Evènement A3P présenté à: Validation du nettoyage; 2021 juin 29; Lille.
24. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 2021 [cité 28 nov 2024]. Validation des procédures analytiques: quelques bonnes pratiques. Disponible sur: <https://www.a3p.org/bonnes-pratiques-validation/>
25. Leclerc J. Stratégie de validation de procédés de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique: évolution de l'annexe 15 des BPF, introduction de la notion de PDE et gestion de la transition sur un site de production de médicaments liquides non stériles [Thèse]. Lorraine; 2019.
26. Ledoux C. Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicament aérosols [Thèse]. Rouen; 2014.
27. Google Drive [Internet]. [cité 16 nov 2024]. Professionnel. Disponible sur: https://drive.google.com/drive/folders/16dudiViPCjbr2EOSPvLJryNvIx2R_sz9

28. annexe_15-fr-def.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2024]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_15-fr-def.pdf
29. ANSM [Internet]. [cité 20 mars 2025]. La Pharmacopée française. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/pharmacopee/la-pharmacopee-francaise>
30. La fiche de données de sécurité.
31. Bozan C. LA VALIDATION DU NETTOYAGE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : VALIDATION DES PRÉREQUIS, PRINCIPE ET APPLICATION AU CAS PARTICULIER D'UNE CENTRALE DE PESÉES. Henri Poincare-Nancy 1; 2008.
32. Berthieux M. Validation du nettoyage des équipements de production dans l'industrie pharmaceutique: application à la production du baume Algipan. [Grenoble]: Joseph Fourier; 2000.
33. Validation des algorithmes d'apprentissage de l'intelligence artificielle dans le contexte du GxP [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: <https://blog.pqegroup.com/fr/gxp-compliance/validation-des-algorithmes-dapprentissage-de-lintelligence-artificielle-dans-le-contexte-du-gxp>
34. Technologies de validation et vérification du nettoyage avec les analyseurs de COT Sievers | Veolia [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.watertechnologies.fr/applications/cleaning-validation>
35. Tulip [Internet]. [cité 27 févr 2025]. L'industrie 4.0 au service de l'industrie pharmaceutique : une analyse de la manière de... Disponible sur: <https://tulip.co/fr/ebooks/pharma-4-0/>
36. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 2020 [cité 17 févr 2025]. SUT : Impact des technologies à usage unique sur l'environnement. Disponible sur: <https://www.a3p.org/sut-impact-environnement/>
37. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 2021 [cité 27 févr 2025]. Chimie analytique verte au laboratoire contrôle qualité de la société UPSA. Disponible sur: <https://www.a3p.org/chimie-analytique-verte/>
38. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 2020 [cité 17 févr 2025]. Validation du nettoyage : Piloter la performance, un enjeu industriel. Disponible sur: <https://www.a3p.org/performance-validations-nettoyage/>
39. 5991-1060FR.pdf [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.agilent.com/Library/catalogs/Public/5991-1060FR.pdf>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Mépuis Fanny,

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :
Mépuis Fanny



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21704458**

N° Thèse : **19**

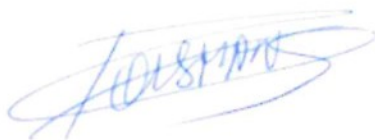
Nom et Prénom : **Mépuis Fanny**

Sujet : **Adaptation de la stratégie de la validation de nettoyage d'un site injectable
multiproduits selon les nouvelles exigences de l'annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication.**

Tours, le : **23/06/2025**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

Marine POISMANS



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



TITRE DE LA THÈSE

Adaptation de la stratégie de la validation de nettoyage d'un site injectable multiproduits selon les nouvelles exigences de l'annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Cette thèse explore la validation du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique, un processus essentiel pour prévenir la contamination croisée et garantir la qualité des médicaments, notamment dans les sites produisant plusieurs types de produits injectables. Elle analyse les exigences de l'annexe 15 des BPF, en détaillant les méthodes de validation, les critères toxicologiques et les stratégies de gestion des risques. En intégrant les nouvelles technologies et en optimisant es processus, elle propose des solutions pratiques pour améliorer l'efficacité et la conformité réglementaire.

L'objectif est de structurer et sécuriser la validation du nettoyage afin d'assurer la sécurité des patients et la fiabilité des produits pharmaceutiques.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Validation de nettoyage, Permitted Daily Exposure, réglementation, agents de nettoyage, paramètres critiques, Worst case, critères d'acceptation, inspections

JURY

Présidente : Madame Emilie ALLARD-VANNIER, Pharmacienne, Maître de conférences Pharmacie Galénique, Université de Tours

Membres :

Madame Katel HERVE AUBERT, Pharmacienne, Maître de conférences en chimie analytique, Université de Tours - Directrice de Thèse

Madame Marine POISMANS, Pharmacienne, Responsable Assurance Qualité et Affaire Réglementaire chez Ceva

Monsieur Charly RUZE, Chef de projet chez Sanofi Marcy l'étoile

Monsieur Rémy PUGLISI, Chef de projet Data Integrity chez Sanofi Val de Reuil

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 25 avril 2024 en amphi A40 à l'Université de Tours, faculté de pharmacie Philippe Maupas