

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024 TOU3 2032

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

DUPUY Fanny

LA METHODE DE CALCUL DES LIMITES RESIDUELLES ACCEPTABLES : UN PILIER DE
L'OPTIMISATION DE LA STRATEGIE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE DANS
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.

Date de soutenance

Le 14/06/2024

Directeur de thèse : Mme ARELLANO Cécile

JURY

Président : Mme BERNADES-GENISSON Vania
1er assesseur : Mme ARELLANO Cécile
2ème assesseur : M. COURGEY Hervé

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2024

THESE 2024 TOU3 2032

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

DUPUY Fanny

**LA METHODE DE CALCUL DES LIMITES RESIDUELLES ACCEPTABLES : UN PILIER DE
L'OPTIMISATION DE LA STRATEGIE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE DANS
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.**

Date de soutenance

Le 14/06/2024

Directeur de thèse : Mme ARELLANO Cécile

JURY

Président : Mme BERNADES-GENISSON Vania
1er assesseur : Mme ARELLANO Cécile
2ème assesseur : M. COURGEY Hervé

PERSONNEL ENSEIGNANT

du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé

au 17/04/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTINA A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu Mme Cécile Arellano qui m'a encadré tout au long de cette thèse. Je la remercie pour son aide précieuse et ses nombreux conseils.

Je remercie également Mme Bernades-Genisson pour sa disponibilité et pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Un grand merci à M. Hervé Courgey, ainsi que toute l'équipe de Fontaine, pour m'avoir aussi bien accueillie pour mon stage de fin d'études sur leur site.

Je remercie également Mme Véronique Bérard ainsi que l'ensemble des intervenants du Master 2 « Assurance Qualité des Produits de Santé et Harmonisation Internationale » pour leurs enseignements.

Enfin, un grand merci à ma famille et mes amis pour leurs encouragements et d'être toujours à mes côtés.

Liste des abréviations

ADE	Acceptable Daily Exposure (synonyme de la PDE)
AQ	Assurance Qualité
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CAPA	Corrective Action Preventive Action (action corrective action préventive)
CHT	Clean Hold Time
CQ	Contrôle Qualité
DHT	Dirty Hold Time
Dmax	Dose Maximale Journalière prescrite
DTmin	Dose Thérapeutique minimale
EMA	European Medicines Agency (ou agence européenne des médicaments)
FDA	Food and Drug Administration
FS	Facteur de Sécurité
HSE	Hygiène Sécurité Environnement
LRA	Limite Résiduelle Acceptable (ou MACO : Maximum Allowable Carry Over)
PDE	Permitted Daily Exposure (ou exposition journalière admissible)
PDV	Plan Directeur de Validation
TE	Train d'équipement
Tmin	Taille de lot minimale
TTC	Threshold of Toxicological Concern (ou seuil de préoccupation toxicologique)
UFC	Unité Formant Colonie
VN	Validation de Nettoyage
WC	Worst Case (ou pire des cas)

Liste des illustrations

Figure 1 : Différents modules du CTD (3)

Figure 2 : Différentes étapes de la fabrication commerciale d'un médicament (5)

Figure 3 : Exemple d'une contamination chimique croisée possible entre un produit A et un produit B

Figure 4 : Diagramme d'Ishikawa représentant les différentes sources de contamination par domaine

Figure 5 : Bonnes pratiques de lavage des mains (15)

Figure 6 : Exemple d'une salle propre en industrie pharmaceutique (17)

Figure 7 : Cercle de Sinner (20)

Figure 8 : Cycle de vie de la validation de nettoyage

Figure 9 : Le système documentaire dans la validation de nettoyage

Figure 10 : Différentes étapes d'une démarche de qualification en cycle en V (18)

Figure 11 : Impact de la taille de lot sur la contamination résiduelle

Figure 12 : Schéma représentant les étapes des prélèvements concernées par les taux d'extraction, de récupération et de recouvrement (33)

Figure 13 : Principe général de la validation de nettoyage

Figure 14 : Processus de validation de nettoyage du site

Figure 15 : Exemple d'un train d'équipements partagés entre un produit A et un produit B

Figure 16 : Exemple d'une carte de contrôle du processus de nettoyage

Tableau 1: Concentration totale maximale autorisée de particules selon le type de ZAC (selon annexe 1 des BPF) (4)

Tableau 2 : Exemple d'une matrice "équipements flux produits"

Tableau 3 : Contaminants à rechercher selon différents cas

Tableau 4 : Exemple d'une grille de cotation pour la solubilité aqueuse (18)

Tableau 5 : Exemple de matrice "produit WC"

Tableau 6 : Avantages et inconvénients des méthodes de groupage (29)

Tableau 7 : Méthodes analytiques les plus couramment rencontrées en VN (14,33)

Tableau 8 : Exemple de prélèvements réalisés sur un granulateur

Tableau 9 : Matrice croisée pour le calcul de toutes les Surfaces TE

Tableau 10 : Données d'entrée pour les calculs de LRA

Tableau 11 : Matrice croisée pour le calcul des LRA PDE

Tableau 12 : Comparaison des différentes approches de calcul de LRA (34)

Tableau 13 : Comparaison des valeurs de LRA obtenues avec différentes approches (34)

Tableau 14 : Extrait du tableau de comparaison entre les 2 LRA WC et les résidus validés pour chaque équipement

Table des matières

I.	Introduction.....	9
II.	Le nettoyage : un élément clé dans la fabrication de médicament de qualité	10
A.	Le médicament : un produit particulier	10
1.	Définition.....	10
2.	Rappel du cycle de vie des médicaments.....	10
3.	Transfert de technologies.....	12
4.	Fabrication commerciale et suivi.....	12
B.	La contamination.....	16
1.	Types de contamination	16
2.	Sources de contamination.....	20
3.	Moyens pour maîtriser le risque de contamination.....	22
C.	Le nettoyage	26
1.	Définition et différents types de nettoyage	26
2.	Différentes étapes lors d'un nettoyage	28
3.	Facteurs influençant le nettoyage	29
4.	Impacts d'un mauvais nettoyage.....	31
III.	La validation de nettoyage	33
A.	Généralités sur la validation de nettoyage.....	33
1.	Réglementation	33
2.	Définition et périmètre.....	34
3.	Cycle de vie de la validation de nettoyage	34
4.	Les services et activités concernés.....	35
5.	Documentation relative à la validation de nettoyage	37
B.	Les prérequis à la validation de nettoyage.....	39
1.	Qualification des locaux et des équipements à nettoyer	39
2.	Définition des points critiques des équipements.....	40
3.	Qualification du matériel et des agents de nettoyage	41
4.	Qualification du personnel chargé du nettoyage	41
5.	Rédaction des procédures et modes opératoires relatifs au nettoyage	42
C.	La stratégie générale de validation de nettoyage	43
1.	Définition du domaine de validation par méthode de groupage.....	43
2.	Définition des critères d'acceptation.....	50

3.	Sélection et validation des méthodes de prélèvements	57
4.	Sélection et validation des méthodes d'analyses.....	59
5.	Définition des paramètres de validation de nettoyage	61
D.	Exécution de la validation de nettoyage	63
E.	Suivi de l'état validé du nettoyage.....	65
IV.	Exemple d'application : optimisation d'une stratégie de validation via le calcul de nouveaux critères d'acceptation physico-chimiques	66
A.	Contexte et présentation de la stratégie actuelle du site	66
1.	Présentation de l'entreprise et de ses activités	66
2.	Stratégie de la VN et anciens critères d'acceptation du site	67
B.	Optimisation de la stratégie de calcul des critères d'acceptation.....	71
1.	Nouvelle approche : calcul de LRA	71
2.	Nouvelle approche : détermination du résidu total d'un équipement par unité de surface	72
3.	Calcul des surfaces en contact produit des équipements.....	73
4.	Calcul des surfaces partagées et LRA : matrice croisée	75
5.	Détermination du critère d'acceptation	77
C.	Résultats : comparaison des limites aux résidus validés	85
D.	Perspectives : suite des actions à mener.....	86
V.	Conclusion	87
	Bibliographie.....	88
	Annexes	91
	Annexe 1 : exemple d'un tableau de calcul de surface (onglet plan).....	91
	Annexe 2 : exemple d'un tableau de calcul de surface (onglet synthèse)	92
	Annexe 3 : exemple d'un tableau de calcul de surface (onglet calcul)	93
	Annexe 4 : extrait de la matrice croisée de calcul des trains d'équipements partagés	94
	Annexe 5 : extrait de la matrice croisée de calcul des LRA PDE.....	95
	Annexe 6 : extrait de la matrice croisée de calcul des LRA DTmin	96

I. Introduction

Depuis quelques années, les industries pharmaceutiques mettent l'accent sur les innovations et les améliorations des processus mis en jeu pour la fabrication de médicaments de qualité, efficaces et sûres. De plus, au cours de leur cycle de production, les produits pharmaceutiques sont exposés à de multiples risques de contamination. Ainsi, l'évolution de la réglementation appuyant sur la compréhension des processus et des produits a conduit au développement des moyens mis en œuvre pour éviter cette contamination.

Parmi ces moyens, le nettoyage représente un pilier contre la contamination du produit fabriqué, cette étape fondamentale dans tout processus de production, n'est pas épargnée par l'optimisation. Cette opération de nettoyage est particulièrement efficace contre la contamination croisée qui est liée au(x) principe(s) actif(s) du produit précédemment fabriqué sur les équipements utilisés. Un nettoyage optimal de ces équipements non dédiés permet d'éviter un effet pharmacologique non voulu ou un effet toxicologique du produit fabriqué qui pourraient résulter de ce type de contamination. C'est sur cet objectif que se fondent les calculs de seuils d'acceptation des résidus chimiques permettant d'évaluer la propreté réelle du matériel après nettoyage et également de valider la méthode utilisée.

Ce travail expose donc dans un premier temps, les différents modes de contamination et les différents moyens mis en œuvre pour les éviter. Dans un deuxième temps, il détaille les pré requis à la validation de nettoyage ainsi que ses diverses étapes. Pour finir, il présente un exemple concret d'optimisation de stratégie de validation de nettoyage et plus particulièrement le calcul de nouveaux critères d'acceptation.

II. Le nettoyage : un élément clé dans la fabrication de médicament de qualité

A. Le médicament : un produit particulier

1. Définition

Pour commencer, il est important de rappeler qu'un médicament est un produit de consommation ayant un statut particulier. D'après le Code de la Santé Publique (article L.5111-1) un médicament à usage humain correspond à « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* »

De part ce statut particulier, le médicament obéit à de nombreuses réglementations et doit faire l'objet d'une vigilance particulière à toutes les étapes de sa vie, depuis la recherche de nouvelles molécules d'intérêt jusqu'à l'arrêt de commercialisation d'un produit. (1)

2. Rappel du cycle de vie des médicaments

Après la découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique, vient la phase de développement qui correspond à l'ensemble des travaux permettant d'aboutir à un médicament commercialisable sur le marché.

Parmi les différentes étapes du développement, on retrouve les études pré-cliniques consistant à évaluer in vivo, dans des systèmes vivants non humains, l'activité d'un candidat médicament et de sélectionner des molécules à tester sur l'Homme. Après ces études en laboratoire viennent les phases d'essais cliniques impliquant la participation de personnes volontaires. En parallèle, il faudra développer la formulation permettant une efficacité optimale du médicament et définir la voie d'administration choisie. Il faudra également mettre au point des techniques d'analyse (dosage du principe actif...) adaptées afin de contrôler et de valider la qualité et la stabilité du médicament. Ces différentes phases vont permettre d'évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament chez l'Homme.

L'ensemble de ces études sont détaillées dans un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (ou AMM) qui sera transmis aux autorités pour évaluation. (2)

L'AMM n'est accordée qu'après l'examen approfondi par les autorités compétentes (ANSM, EMA) d'un dossier scientifique rassemblant l'ensemble des études conduites sur le médicament en conformité avec des normes et protocoles harmonisés au niveau européen. Ce dossier se présente sous forme d'un dossier harmonisé : Common Technical Document ou CTD (figure 1). Ce format comporte 4 parties prouvant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament évalués par des experts dans le domaine concerné (notons que le module 1 ne fait pas partie du CTD harmonisé car il est spécifique à chaque région).

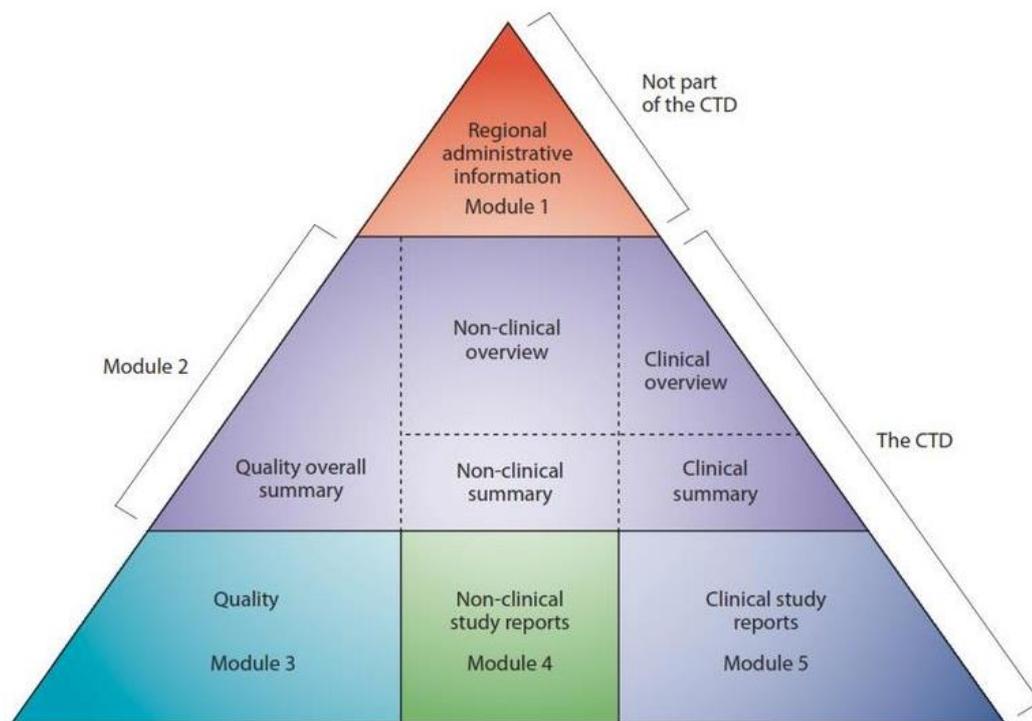


Figure 1 : Différents modules du CTD (3)

Les médicaments autorisés (avec AMM) sont ceux dont le rapport bénéfice/risque a été jugé favorable sur la base de ce dossier.

3. Transfert de technologies

L'objectif des activités de transfert de technologies est de transférer la connaissance sur le produit et le procédé, acquises pendant les phases de développement et de fabrication, à l'échelle industrielle du médicament, à l'intérieur ou entre sites de fabrication. Cette connaissance est à l'origine du procédé de fabrication, de la stratégie de contrôle et de l'approche des processus de validation et d'amélioration continue, chacune de ces étapes devant respecter les règles de bonnes pratiques. (4)

4. Fabrication commerciale et suivi

a) Généralités

Après accord favorable des autorités de Santé pour la mise sur le marché d'un médicament, vient la fabrication commerciale. Lors de cette fabrication, les médicaments suivent un cycle industriel qui permet de fabriquer le médicament fini, tel que distribué dans les pharmacies d'officine, à partir des différents composants. Ainsi, le process débute par l'acquisition et le contrôle des composants ou matières premières (substance pharmacologiquement active et excipients), la fabrication de la forme pharmaceutique et son conditionnement, le stockage, la libération des lots et la distribution des produits.

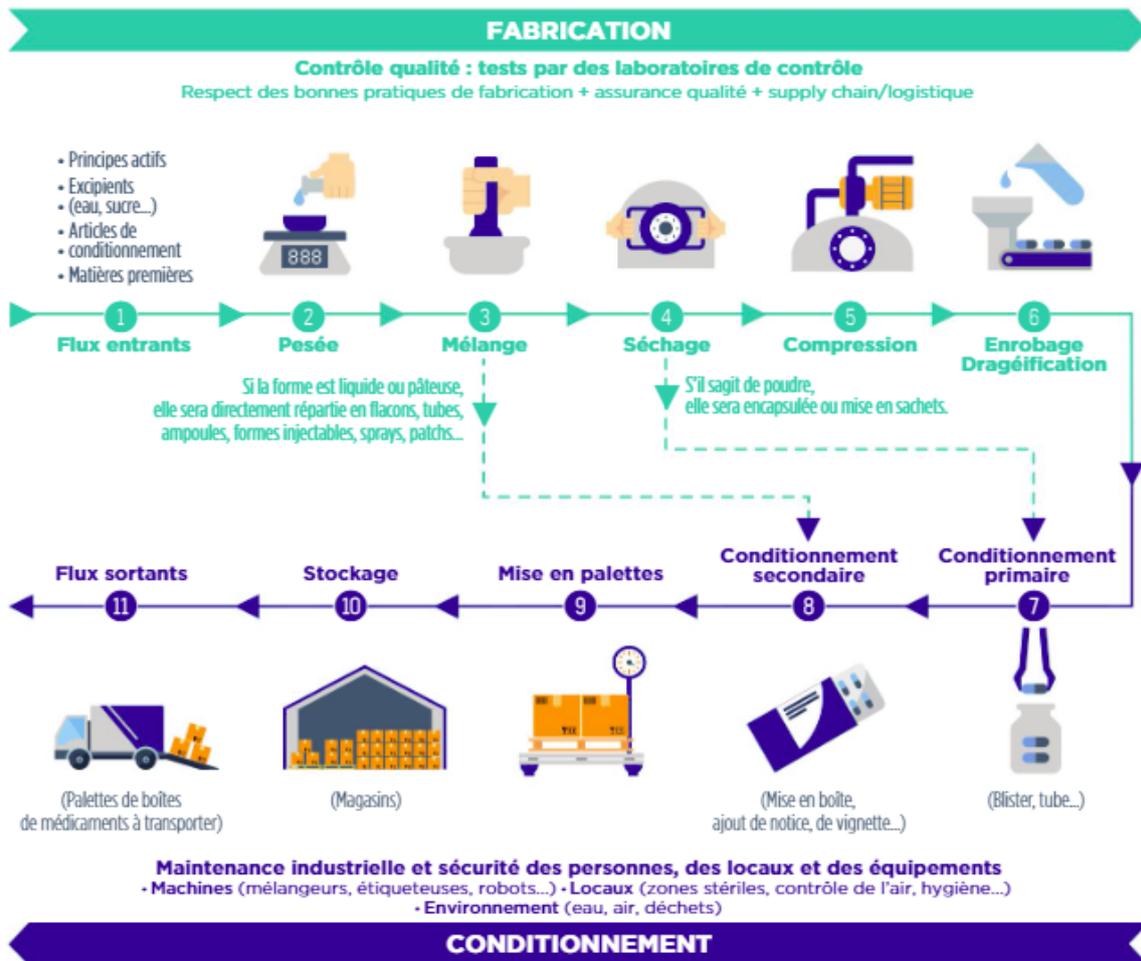


Figure 2 : Différentes étapes de la fabrication commerciale d'un médicament (5)

Cette production répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité dans le but d'assurer aux patients un standard de qualité très élevé. Les étapes de production doivent respecter les process approuvés par les autorités et décrites dans le dossier d'autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

Les objectifs des activités de fabrication incluent la capacité à fabriquer le produit, à établir puis maintenir une phase de maîtrise et à faciliter l'amélioration continue.

Après commercialisation du médicament, la surveillance du produit se poursuit, par exemple en vérifiant la stabilité ou en enregistrant les réclamations de nouveaux effets indésirables.

Lorsque les activités de fabrication cessent (arrêt du produit), il est également important de planifier et gérer de manière efficace cette fin de vie. (4)

b) La qualité dans l'industrie

L'émergence de la notion de qualité, telle que nous la connaissons, date des années 1930 avec l'arrivée de nouvelles méthodes de travail et d'organisation pour maîtriser la qualité des produits (inspection, carte de contrôle...). Cependant, c'est à partir des années 1970 que la préoccupation de la qualité se répand réellement dans l'industrie, elle devient alors un argument de compétitivité et le fondement de l'amélioration continue. (6)

De nos jours, la norme ISO 9000 définit la qualité comme « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un objet à satisfaire des exigences ». Dans notre cas, l'objet, aussi appelé entité, peut correspondre à l'entreprise fabricant des produits pharmaceutiques ou directement au médicament fabriqué. Ensuite, les caractéristiques sont les traits distinctifs de ce produit ou cette entreprise qui peuvent être qualitatifs ou quantitatifs tels que des caractéristiques physiques (mécaniques, chimiques...), sensorielles (aspect visuel, odeur...) ou encore temporelles (disponibilité, fiabilité...). Pour finir, les exigences définissent les besoins ou attentes formulés qui sont généralement implicites ou obligatoires, comme la satisfaction des clients ou le respect des référentiels qui encadrent la production de médicament. (7)

En général le système de management de la qualité d'une entreprise pharmaceutique recouvre 3 grands domaines :

- La politique générale de qualité de l'entreprise avec les divers outils, référentiels et acteurs qui sont en permanence mobilisés.
- L'assurance qualité (AQ) qui doit concevoir et fournir des systèmes qualité, former et sensibiliser tous les acteurs, contrôler l'utilisation des outils par les utilisateurs... Son rôle est donc de prévenir la non-qualité grâce à la maîtrise des actions et activités de l'entreprise.
- Le contrôle qualité (CQ) des produits à différents niveaux. Cela correspond généralement à des tests réalisés en laboratoire (tests physico-chimiques, microbiologiques...) permettant de vérifier l'adéquation des caractéristiques aux spécifications (normes) attendues.

c) Les principaux référentiels qualité

Pour garantir la qualité, les entreprises pharmaceutiques s'appuient sur différents référentiels qualité spécifique et en particulier sur les **Bonnes Pratiques de Fabrication ou BPF**. Comme son nom l'indique, il s'agit de référentiels d'exigences réglementaires relatives à la fabrication des médicaments. Le respect des BPF assure que les produits sont fabriqués et contrôlés en accord avec les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'AMM. Toutes les unités de production impliquées dans le processus de fabrication des médicaments doivent respecter ces recommandations et sont régulièrement inspectées par les autorités compétentes. Au niveau Européen, c'est la Commission Européenne qui édicte les règles à suivre pour les différents états membres. En France, elles sont ensuite transposées et contrôlées par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Les BPF correspondent donc à la traduction française des Good Manufacturing Practice ou GMP. Concernant les Etats-Unis, l'organisme réglementaire gérant les produits de santé est la Food and Drug Administration (FDA). Elle fournit les Bonnes Pratiques de Fabrication américaines qui sont communément nommées cGMP pour « current Good Manufacturing Practice ».

Sur le plan international, en 1990, a été créé The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) qui est une organisation internationale rassemblant les autorités de réglementation et les représentants de l'industrie d'Europe, du Japon et des Etats-Unis, rejoint par d'autres pays aujourd'hui. Son objectif est d'harmoniser les exigences en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité pour faciliter les échanges entre les autorités réglementaires et les entreprises lors de l'évaluation des demandes d'AMM. Pour cela, des **lignes directrices ICH** ont été établies, elles ont pour vocation une plus grande harmonisation des exigences réglementaires en termes de pratiques industrielles pharmaceutiques et constituent donc des lignes directrices très utilisées.

Ces recommandations, bien que non opposables, permettent ainsi de garantir un standard de qualité pour des médicaments sûrs, efficaces et respectant des normes de qualité élevées. Par exemple, les guidelines ICH Q8, Q9 et Q10 constituent un modèle d'un système de qualité applicable tout au long du cycle de vie d'un produit. Cette approche est fondée sur une connaissance scientifique approfondie et la gestion du risque, ainsi que sur un système de gestion de la qualité approprié dont les principes ont été intégrés dans les BPF.

Enfin, contrairement aux lignes directrices ICH les **normes de l'International Organisation for Standardization (ISO)** ne sont pas spécialement dédiées à l'industrie pharmaceutique. En effet, elles couvrent la quasi-totalité des secteurs de l'industrie et peuvent donc être appliquées par tout type d'organisme. Ces normes à application facultative jouent un rôle prépondérant pour faciliter le commerce international en établissant de l'homogénéité dans le secteur industriel. Elles permettent de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité d'un produit, d'un service ou d'un système. Par exemple, la norme 9000 décrit les principes essentiels d'un système de management de la qualité. Tandis que la norme ISO 9001 définit les critères exigés pour la mise en place d'un système de management de la qualité. (4,6,8)

Il existe un grand nombre de normes ISO très utiles dans le milieu pharmaceutique auxquelles nous ferons référence par la suite dans cette thèse.

B. La contamination

1. Types de contamination

L'industrie pharmaceutique fait face à de nombreux risques pouvant altérer la qualité du médicament, parmi eux on retrouve le risque de contamination du produit pouvant survenir à toutes les étapes de son cycle de vie. Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), une contamination est « *l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique, microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport.* » Ainsi, il existe plusieurs types de contamination selon la nature du contaminant :

- La contamination particulaire ;
- La contamination microbiologique ;
- La contamination chimique ;
- La contamination croisée qui est un cas particulier. (9)

a) *La contamination particulaire*

Selon la norme ISO 14644-1 une particule se définit comme étant un « *objet minuscule de matière quelconque qui possède un périmètre physique défini* ». Ces particules peuvent être de différentes sortes : blanches ou noires, petites ou grandes (0,001 µm à 1000 µm), solides ou liquides... Par ailleurs, la plupart des classifications de salles propres sont fondées sur le comptage des particules inertes avec un diamètre compris entre 0,5 µm et 5 µm ou un diamètre supérieur à 5 µm. C'est notamment le cas pour la classification des différents types de Zones d'Atmosphère Contrôlée ou ZAC en industrie pharmaceutique (voir tableau n°1 ci-dessous). Les particules avec un diamètre inférieur à 0,5 µm ne sont pas recherchées puisqu'en raison de leur faible taux de dépôt, ces petites particules ont très peu de chance de contaminer en nombre suffisant le produit pour causer des dommages aux patients. (10)

Tableau 1: Concentration totale maximale autorisée de particules selon le type de ZAC (selon annexe 1 des BPF) (4)

	<i>Au repos</i>		<i>En activité</i>	
<i>Classe</i>	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>
<i>A</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>
<i>B</i>	<i>3520</i>	<i>29</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>
<i>C</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>
<i>D</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>	<i>Non défini</i>	<i>Non défini</i>

Les contaminants particuliers sont des substances qui ne font pas parties de la composition du produit fabriqué. De ce fait, la contamination d'un produit par des particules inertes comme des poussières, des fibres provenant de vêtements ou de cartons mais également des particules métalliques ou plastiques libérés par des articles de conditionnement constituent des exemples de contamination particulaire. (4,11)

b) La contamination microbiologique

La contamination la plus importante pour l'industrie pharmaceutique est due à des microorganismes qui proviennent, en majorité, du personnel présent dans les locaux. D'après la norme ISO 14698-1, la biocontamination ou contamination microbiologique se définit comme la « *contamination d'une matière, d'un appareil, d'un individu, d'une surface, d'un liquide, d'un gaz ou de l'air par des particules viables* ». Ces particules viables se composent d'un ou de plusieurs microorganismes vivants comme des bactéries, des virus, des levures... ou leur servent de support. Cette contamination microbiologique est donc liée à la contamination particulaire. (12)

Ces microorganismes peuvent être détectés et quantifiés par diverses techniques de microbiologie (tests de stérilité des milieux, méthode du nombre le plus probable...). Selon les BPF, « *la contamination microbienne ne doit pas être considérée comme une contamination à moins que les niveaux définis ne soient dépassés ou que des microorganismes indésirables n'aient été détectés.* » En effet, tous les microorganismes ne sont pas pathogènes. C'est notamment le cas pour les microorganismes de la flore commensale humaine qui sont abondants et très variés.

c) La contamination chimique

De manière générale, une substance chimique désigne un produit synthétisé par l'Homme. Ainsi, tout ce qui est susceptible d'entrer dans le circuit de fabrication du produit peut être un contaminant chimique : on retrouve donc les matières premières (excipients et principes actifs) et les agents de nettoyage (détergents, désinfectants...).

La plupart des contaminations chimiques ont pour origine une contamination croisée. La contamination chimique croisée se définit comme le transfert d'une certaine quantité d'un produit A, fabriqué auparavant, dans la préparation d'un produit B qui est en cours de fabrication (voir figure 3 ci-dessous). La substance active A est dite contaminante lorsqu'elle est retrouvée dans le produit B, ce dernier quant à lui est dit contaminé. Cela peut provenir, par exemple, d'une confusion entre certains composants ou d'un nettoyage inefficace entre les deux produits. (9,13)

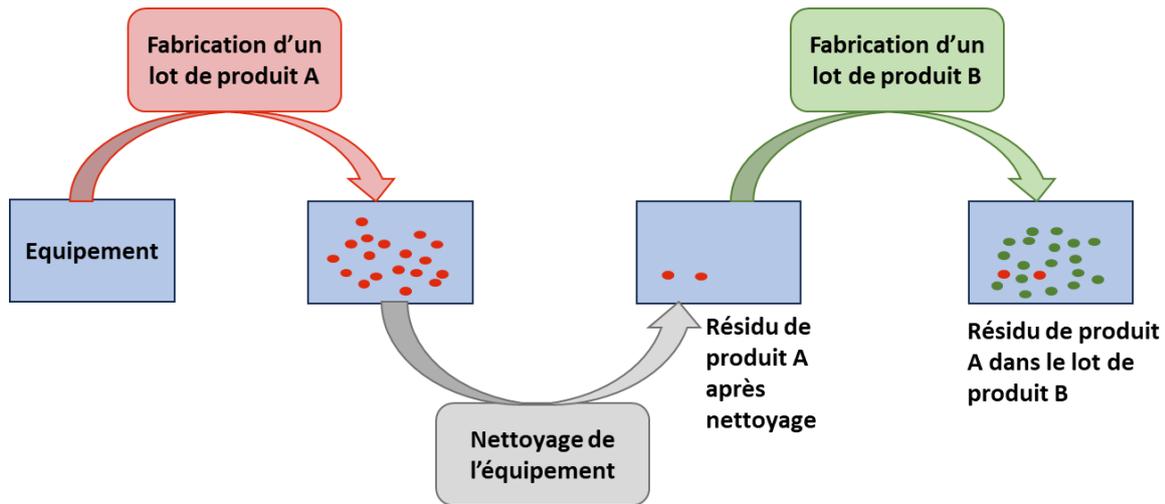


Figure 3 : Exemple d'une contamination chimique croisée possible entre un produit A et un produit B

d) La contamination croisée

D'après les BPF, la contamination croisée se définit comme la « contamination d'un produit par un autre » ou « la contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou produit ». D'après ces définitions, on entend par contamination croisée, la contamination chimique d'un produit par un autre.

On peut distinguer 2 types de ces contaminations :

- La contamination successive lorsqu'un équipement est non dédié à une fabrication spécifique, c'est-à-dire qu'il est utilisé pour fabriquer différents produits. Dans ce cas, le premier produit peut contaminer le suivant (voir figure 3).
- La contamination simultanée, quant à elle, est possible lorsque des produits différents sont fabriqués en même temps dans des zones proches mais distinctes.

Cependant, cette notion ne se réduit pas qu'à la contamination chimique. En effet, toujours d'après les BPF, « ce risque de contamination croisée accidentelle a pour origine la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols ou organismes à partir des matières premières et des produits en cours de fabrication, des résidus provenant du matériel et des vêtements des opérateurs... ». Ainsi, les contaminations microbiologiques et particulières d'un produit font aussi parties des contaminations croisées.

Enfin, en plus des matières premières et des produits semi-finis ou finis, la contamination croisée peut aussi concerner les articles de conditionnement et les documents. Par exemple, si l'on retrouve une notice jointe à un produit qui ne le concerne pas ou si l'on mélange des feuilles d'un dossier de lot d'un produit A avec un dossier de lot d'un produit B.

La notion de contamination croisée englobe donc des contaminations de différentes natures et intervient à toutes les étapes de fabrication d'un médicament. (9,14)

Dans la suite de cette thèse, le terme contamination croisée désignera le cas d'une contamination chimique croisée puisque le calcul des limites résiduelles acceptables, que nous étudierons, y est étroitement lié.

2. Sources de contamination

De plus, ces différentes contaminations peuvent provenir de différentes sources et à des phases différentes de la production (pesée, nettoyage, conditionnement...). Les sources de contaminations peuvent être présentées sous la forme d'un diagramme d'Ishikawa (voir figure 4) et classées dans 5 domaines (5M) :

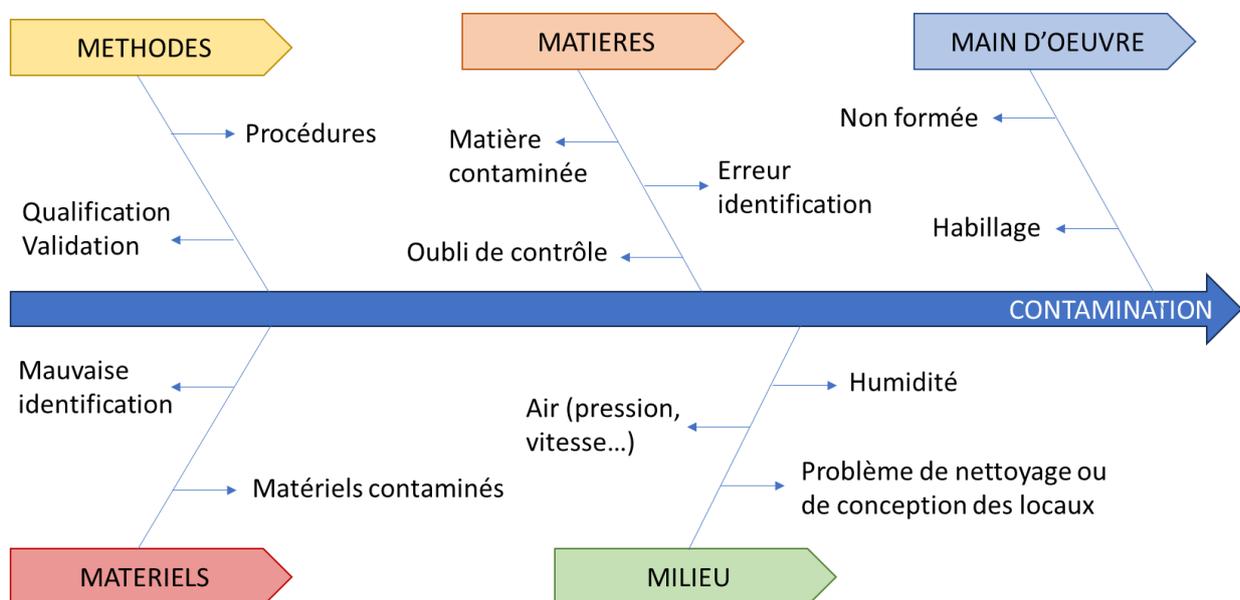


Figure 4 : Diagramme d'Ishikawa représentant les différentes sources de contamination par domaine

- **La main d'œuvre** : c'est-à-dire les opérateurs, les agents de maintenance... elle constitue une source de contamination particulaire et microbiologique et c'est la source la plus fréquente dans l'industrie pharmaceutique ;
- **Les matières** : cela correspond aux matières premières ou aux articles de conditionnement qui peuvent être non contrôlés ou mal identifiés ;
- **La méthode** : c'est-à-dire les moyens qui sont utilisés pour réaliser la production et faire fonctionner le site en général avec par exemple des procédures de nettoyage peu claires ou une machine à laver non qualifiée ;
- **Le matériel** : par exemple un équipement de production mal nettoyé ou mal identifié, le matériel de nettoyage (brosses, lingettes...) peut également être source de contamination ;
- **Le milieu** : c'est-à-dire l'environnement avec notamment la présence d'insectes ou de poussière dans l'air à cause de pièges et de filtres défectueux.

La contamination d'un médicament constitue un défaut par rapport à ses exigences de qualité strictes et représente donc un risque pour le patient et l'entreprise, à évaluer et à gérer. (4,13)

3. Moyens pour maîtriser le risque de contamination

La survenue d'une contamination étant dû à divers facteurs (5M ci-dessus, figure 4) sa maîtrise devra également prendre en compte tous ces paramètres. Ainsi, toutes les activités doivent être surveillées et contrôlées pour réduire tous ces risques de contamination. Pour cela, les BPF imposent une gestion du risque qualité globale, c'est à dire la mise en place d'une approche basée sur l'évaluation du risque à chaque étape de la fabrication du médicament. Le but est de fournir un moyen objectif et scientifique afin d'identifier et contrôler les potentiels risques de contamination des produits et donc les potentiels risques de défauts de qualité du médicament. En outre, diverses mesures préventives (techniques et organisationnelles) sont définies afin de contribuer à la maîtrise des contaminations. (4,13)

a) *Main d'œuvre*

Parmi ces mesures, on en retrouve qui concerne la main d'œuvre avec la gestion du flux personnel ou l'utilisation de tenues vestimentaires adaptées à la ZAC. En effet, dans les BPF il est écrit que « *le personnel doit porter des vêtements propres adaptés à l'activité de fabrication dans laquelle il est impliqué et changer ces vêtements autant que de besoin. Des équipements de protection supplémentaires pour la tête, le visage, les mains et les bras, doivent être portés si nécessaire, afin de protéger les substances actives et les intermédiaires de toute contamination.* »

Il est également primordial que le personnel suive des formations spécialisées comme des formations relatives aux règles d'habillement ou aux comportements à adopter en ZAC. Ainsi, il est rappelé au personnel l'importance de bonnes pratiques en matière d'hygiène, comme le fait de se laver fréquemment les mains (voir figure 5) ou l'interdiction de manger, de boire ou de fumer en zone de production et de stockage. (4)



Figure 5 : Bonnes pratiques de lavage des mains (15)

b) Matières

Concernant les mesures en lien avec les matières, qu'il s'agisse de matières premières, de produits semi-finis, de produits finis ou d'articles de conditionnement, ils devront être stockés de manière à éviter les confusions et les contaminations, c'est-à-dire dans des contenants bien fermés et identifiés.

De plus, les BPF imposent l'analyse, telle que défini dans le dossier d'AMM, par le contrôle qualité de chaque lot de matière première reçu. Ils peuvent utiliser tout ou une partie des résultats de contrôle du fabricant de matières premières mais ils doivent, au minimum, procéder à un test d'identification de chaque lot. À la suite de cela, seules peuvent être utilisées en production les matières qui ont été libérées par le responsable du laboratoire de contrôle qualité. D'autres contrôles des matières seront réalisés à diverses étapes du cycle de vie du médicament, on en retrouve jusqu'à la distribution des produits finis. (4,16)

c) Matériels

Pour le matériel de production, la première mesure sera la même que pour les matières : l'identification afin d'éviter les risques de confusion ou de contamination. En effet, chaque matériel est associé à une fonction précise (pesée, mélange...) et peut être dédié à un seul produit ou utilisé pour des produits différents. Le statut « propre » ou « sale » de l'équipement/matériel doit également être clairement identifié afin de ne pas l'utiliser lorsqu'il est sale. Ensuite, ce matériel doit être conçu pour faciliter le nettoyage en évitant au maximum les recoins qui rendent difficile l'inspection visuelle et en privilégiant des matériaux non réactifs et lisses.

Le matériel de maintenance et de nettoyage doit également être choisi et utilisé de manière à ne pas être source de contamination. (4,13)

d) Méthodes

Ensuite, toutes les méthodes, que ce soit celles de nettoyage, d'analyse, de fabrication ou de conditionnement, doivent être préalablement validées. La validation est destinée à démontrer qu'une méthode conduit effectivement aux résultats attendus. En parallèle de cette opération, la qualification du matériel et des locaux est primordiale. La qualification consiste à vérifier qu'un dispositif, une organisation ou un matériel répond à l'usage attendu. Lors d'une validation ou d'une qualification, on réalise des tests qui sont préalablement définis dans un protocole et on apporte et analyse les résultats dans un rapport prouvant l'état qualifié de l'objet ou du système considéré.

Ainsi, une bonne documentation constitue également un élément essentiel du système de l'assurance qualité. En effet, elle permet de donner des instructions (procédures, protocoles, spécifications, instructions de fabrication...) suffisamment détaillées pour faciliter la compréhension des exigences et donc d'assurer la reproductibilité des activités. Elle permet également, grâce aux enregistrements des données brutes, d'apporter la preuve des différentes actions entreprises pour vérifier leur conformité aux instructions (dossiers de lot, rapports...). Toute la documentation d'un site doit donc être claire, homogène, précise et facilement disponible. (4,13)

e) Milieu

Enfin, selon les BPF « *les locaux doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer.* » De ce fait, les zones dans lesquelles ont lieu des opérations de fabrication et/ou de conditionnement doivent être clairement délimitées et séparées du reste de l'usine. De plus, les locaux doivent être correctement éclairés et identifiés lors de la fabrication en cours d'un produit.

Il est également écrit qu'une « *ventilation appropriée, une filtration de l'air et un système d'extraction doivent être mis en place, si nécessaire. Ces systèmes doivent être conçus et construits de manière à minimiser les risques de contamination et de contamination croisée, et doivent inclure des équipements de contrôle de la pression de l'air, de la contamination microbiologique (si nécessaire), de la contamination particulaire, de l'humidité et de la température selon le stade de fabrication.* »

L'utilisation de salle propre c'est-à-dire d'une pièce sous atmosphère contrôlée (voir figure 6) permet de maintenir un environnement maîtrisé et donc de respecter les exigences BPF. En effet, ces salles sont caractérisées par la mise en place d'un système de traitement de l'air (CTA) par ventilation et filtration de l'air introduit dans la pièce. Généralement, des filtres HEPA ayant une efficacité de 99,97% sur des particules de 0,5 µm sont installés. Le différentiel de pression est également essentiel, puisqu'il permet d'empêcher des passages d'air d'une salle moins propre à une salle plus propre. Pour cela, les normes recommandent une pression différentielle de 15 pascals entre les locaux. D'autres paramètres tels que la trajectoire du flux d'air, son taux de brassage, le contrôle de la température et de l'humidité sont aussi pris en compte. (4,10)

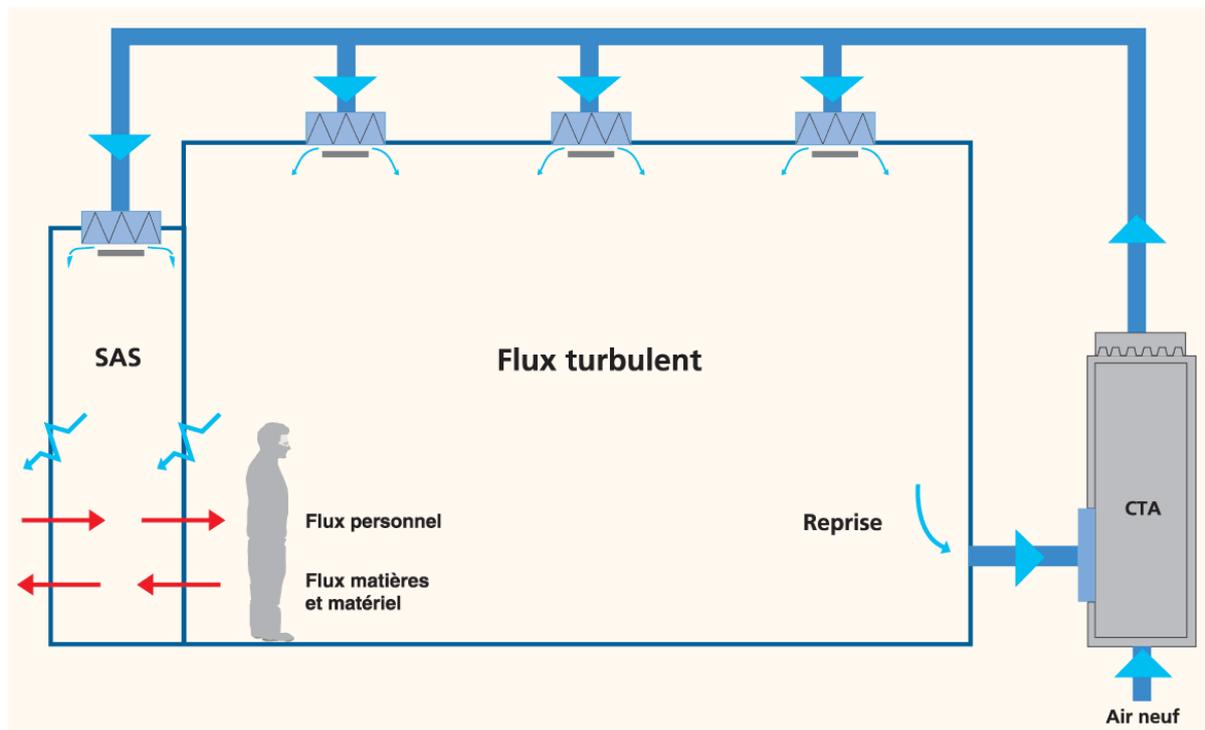


Figure 6 : Exemple d'une salle propre en industrie pharmaceutique (17)

C. Le nettoyage

1. Définition et différents types de nettoyage

En plus, de toutes ces mesures qui permettent de réduire la probabilité d'apparition d'une contamination, il existe un autre moyen de lutte primordial. Celui-ci n'agit pas sur les causes lointaines de l'émergence d'une contamination mais il est très efficace sur ces causes immédiates ; il s'agit du nettoyage. Le processus de nettoyage concerne les locaux ainsi que tout le matériel tels que les équipements de production ou ceux du laboratoire. Cependant, en raison du sujet de cette thèse nous nous intéresserons maintenant seulement au nettoyage des équipements de production. (16)

Pour commencer, il est important de souligner que le nettoyage des équipements d'un site pharmaceutique permet de garantir la qualité du produit fini, avec pour principal objectif la sécurité du patient. En effet, le nettoyage se définit comme une opération aux résultats momentanés permettant de dissoudre les matières organiques et inorganiques et d'éliminer les germes pathogènes ainsi que les microorganismes, sur les surfaces. C'est donc une étape critique de la production de médicaments qui permet de limiter les risques de contaminations croisées.

Il existe 3 grands types de nettoyage :

- **Le nettoyage manuel** : dans ce cas l'équipement à nettoyer est démontable, transportable et en général difficilement nettoyable en raison de nombreux points de rétentions. Les pièces sont alors nettoyées manuellement par l'opérateur à l'aide d'outils (lingettes, brosses ...), d'utilités (eau chaude adoucie, eau purifiée...) et de produits de nettoyage (détergent, désinfectant) validés.
- **Le nettoyage semi-automatique** : des opérations de nettoyage manuelles et automatiques sont enchainées. Par exemple, après le prélavage manuel de l'équipement, l'opérateur pourra démonter certaines pièces de l'équipement pour les installer dans la machine à laver industrielle (comme des matrices supérieures et inférieures d'une machine à remplir les gélules).
- **Le nettoyage automatique** : le nettoyage de l'équipement s'effectue sans démontage préalable : on parle alors de « nettoyage en place » (NEP ou « cleaning in place » (CIP) en anglais). Il s'effectue par le biais d'installations comme des buses de lavage installées directement dans l'équipement.

Les produits de nettoyage sont généralement nocifs pour l'homme, il est donc préférable de réduire au maximum l'intervention de l'opérateur par l'automatisation du procédé de nettoyage. De plus, même s'il est plus coûteux, le nettoyage automatique permet de pallier la variabilité inter-opérateur qui est un des principaux inconvénients lors des nettoyages manuels. De ce fait lors d'un nettoyage manuel, afin de diminuer l'impact du manque de reproductibilité, le mode opératoire qui décrit comment doit être effectué le nettoyage de l'équipement doit être le plus détaillé possible. Il faut s'assurer que les facteurs influençant le nettoyage (temps de contact et température de la solution détergente...) soient bien décrits et appliqués par les opérateurs. (14,18)

2. Différentes étapes lors d'un nettoyage

Le nettoyage peut être découpé en plusieurs étapes, décrites ci-dessous :

1. **Le prélavage** qui permet d'éliminer la majeure partie des souillures (80%-90%). De plus, cette étape est primordiale car en éliminant les souillures les plus grossières elle accroît l'efficacité des produits détergents et désinfectants utilisés ultérieurement ;
2. **Le lavage** qui permet d'éliminer la partie restante des souillures (10%-20%). Cette étape est réalisée avec la solution détergente contrairement au prélavage où seulement de l'eau est utilisée.

Les produits détergents sont des composés chimiques dotés de propriétés tensioactives qui facilitent le décollement des souillures et donc leur élimination. L'efficacité du détergent sera augmentée si sa température, sa concentration et son temps d'action sont optimisés.

3. **Le rinçage** dont le but est d'éliminer les traces de détergent ainsi que les résidus du produit fabriqué précédemment, en utilisant de l'eau en aspersion à basse pression ;
4. **La désinfection** qui vise l'élimination de manière momentanée de la population de microorganismes présentes à la surface de l'équipement. Le résultat de cette opération est limité aux micro-organismes présents au moment de l'opération. De plus, elle n'est efficace que sur une surface débarrassée de la majeure partie des germes et souillures grâce aux étapes précédentes.

Afin d'éviter que certains microorganismes développent une résistance au désinfectant, il est recommandé de ne pas toujours utiliser le même produit, mais d'alterner entre plusieurs types de désinfectants.

5. **Le rinçage final** qui a pour but d'éliminer les dernières traces de produits chimiques (détergent, désinfectant...). Pour cette opération on utilise de l'eau purifiée qui est de meilleure qualité microbiologique que celle utilisée pour les étapes de lavage et de rinçage ;
6. **Le séchage** qui permet d'éviter une nouvelle multiplication des microorganismes ayant résisté aux opérations précédentes. Il permet également de limiter la corrosion des matériaux de l'équipement nettoyé.

Un procédé de nettoyage n'est pas obligatoirement composé de ces 6 étapes. Par exemple, on peut utiliser un produit comportant à la fois un détergent et un désinfectant ce qui permet de regrouper certaines étapes, on a alors un nettoyage en 4 étapes. (11,19)

3. Facteurs influençant le nettoyage

L'efficacité du détergent et du nettoyage dépend du juste équilibre entre les 4 paramètres suivants :

- **La température** : la température de l'eau ou de la solution détergente est un facteur capital de l'efficacité du nettoyage. En général une température élevée est favorable au nettoyage puisqu'elle contribue à l'augmentation de la vitesse de réaction, à la solubilisation des graisses...
- **L'action chimique** : elle dépend du choix du détergent/désinfectant et de son dosage. Dans certains cas, on peut nettoyer sans détergent ce qui évite une source de contamination supplémentaire. En effet, l'eau chaude élimine efficacement les bactéries et si les traces de contaminant recherché sont au-dessous des limites fixées, l'eau seule peut être jugée suffisante.
- **L'action mécanique** : elle est fournie par l'opérateur manuellement ou par l'équipement automatisé. Elle peut être provoquée par l'augmentation de la turbulence dans les canalisations, l'agitation des pièces à nettoyer, ou la pression exercée (action manuelle, nettoyeur haute pression).
- **Le temps de contact** : ce temps de contact entre le produit et la surface dépend de la nature du détergent et est précisé sur la fiche technique de chaque produit. Plus le temps est élevé, plus le détergent a le temps d'agir, il faut néanmoins faire attention à l'effet corrosif de certains produits.

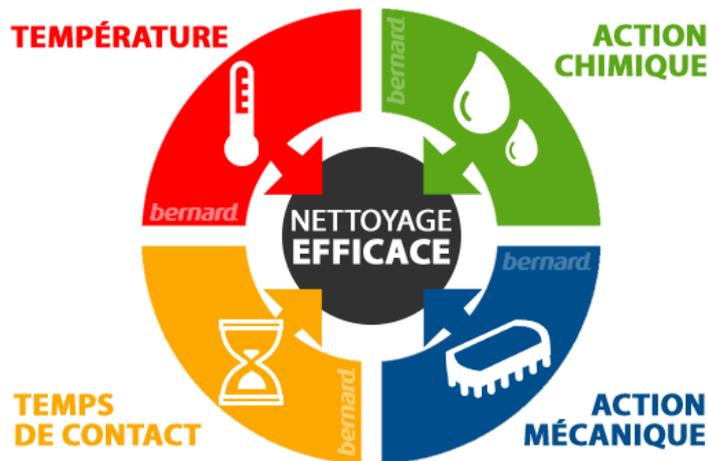


Figure 7 : Cercle de Sinner (20)

Ces 4 facteurs peuvent être visualisés sous la forme du cercle de Sinner (voir figure 7). L'association de ces 4 critères va aussi dépendre des caractéristiques de l'équipement à nettoyer ainsi que de la nature de la souillure à éliminer :

- La composition du matériel (acier, inox, PETG...) et l'aspect de la surface, c'est-à-dire : est ce qu'elle est lisse, rugueuse, avec des aspérités, des zones de rétention... Plus la surface est rugueuse plus le nettoyage sera difficile car les souillures vont s'incruster dans les aspérités.
- La fréquence d'utilisation et de nettoyage du matériel. En effet, plus on attend avant de nettoyer un équipement sale plus la saleté sera difficile à nettoyer.
- La nature de la souillure (chimique, microbiologique...) conditionne le choix de nettoyage et plus particulièrement celui du détergent

Si l'action d'un des facteurs est diminuée alors il faudra augmenter l'action d'un autre facteur afin d'obtenir le même résultat. Les essais de nettoyabilité, réalisés avant la validation, permettent d'étudier et de fixer ces paramètres. (14,18)

4. Impacts d'un mauvais nettoyage

Un nettoyage non maîtrisé et donc inefficace peut entraîner des conséquences majeures pour le patient et/ou l'entreprise. En effet, une contamination implique une baisse de la qualité du produit et peut avoir un impact sur la sécurité du patient en déclenchant une erreur thérapeutique. Ce défaut peut se traduire par diverses conséquences plus ou moins graves qui peuvent aller jusqu'à la mort du patient (allergies, apparition d'un effet pharmacologique ou toxicologique indésirable, hospitalisation...).

D'après les BPF, « l'importance de ce risque varie en fonction de la nature du contaminant et de celle du produit contaminé. Les produits pour lesquels la contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés pendant une longue période. Toutefois, la contamination de tous les produits constitue un risque pour la sécurité des patients, en fonction de sa nature et son étendue. »

Ainsi, parmi les critères de gravité sur la santé du patient on retrouve :

- **Le type de contaminant** : certains microorganismes sont plus dangereux que d'autres, il en va de même pour les substances chimiques ;
- **La nature du produit** : dans le cas d'une contamination chimique croisée il faut prendre en compte la classe thérapeutique et les effets pharmacologiques du produit contaminant. Parmi les produits les plus dangereux on cite généralement les cytotoxiques, certaines hormones ou les substances hautement sensibilisantes telles que les beta-lactamines.
- **La voie d'administration du médicament** : l'effet d'une contamination croisée est majoré par la voie injectable ;
- **La durée du traitement** : les traitements longue durée sont généralement plus à risque puisque le produit contaminé est probablement pris plusieurs fois.

Vis-à-vis de l'entreprise, selon le moment où est détectée la contamination les conséquences financières et médiatiques seront plus ou moins graves. Ainsi, plus une erreur arrive au terme du processus et plus elle coûte cher. C'est pour cela que des contrôles à chaque étape de la vie du médicament sont mis en place afin de détecter toute anomalie. Par exemple, une contamination détectée une fois le lot de médicament commercialisé implique la mise en place d'une investigation et du retrait des lots concernés par l'entreprise. Ces rappels de lots sont publiés sur le site internet de l'ANSM puis relayés par les médias, ce qui peut générer des situations de crise pour le laboratoire mis en cause (mauvaise image, boycott des produits fabriqués par le site...). Dans certains cas, les autorités compétentes peuvent prendre des sanctions financières ou des décisions de police sanitaire comme la suspension de certaines activités par l'entreprise. Ainsi, un cas de contamination croisée après commercialisation, du médicament concerné, entraînera également des conséquences sur la Santé Publique. Contrairement au cas où la contamination est détectée avant l'expédition du produit, seule l'entreprise sera touchée.

Il est donc primordial de prouver que le procédé de nettoyage fonctionne conformément aux attentes, ce qui passe par la validation de nettoyage. (9)

III. La validation de nettoyage

A. Généralités sur la validation de nettoyage

1. Réglementation

L'annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication décrit le principe et les exigences réglementaires pour les activités de qualification et de validation dans l'industrie pharmaceutique. Le paragraphe 10 traite plus particulièrement de la Validation de Nettoyage (ou VN). En 2015, cette annexe a été mise à jour avec l'introduction de notions telles que la gestion du risque qualité ou encore l'approche cycle de vie. Pour en revenir à la validation de nettoyage, de nouvelles exigences ainsi que des précisions pour certaines exigences ont été définies. Parmi ces nouvelles exigences, on retrouve l'obligation de calculer des limites d'acceptation pour les contaminants chimiques par une évaluation toxicologique basée sur la Permitted Daily Exposure (PDE). Nous étudierons plus tard et plus en détails cette notion ainsi que les différentes méthodes de calcul des critères d'acceptation. (21)

En plus des BPF, on retrouve différents référentiels non opposables qui apportent des informations complémentaires sur la validation de nettoyage tels que :

- Le « Guide to inspection validation of cleaning processes » de la FDA datant de 1993 (22) ;
- Le guide sur la validation des procédés de nettoyage (GUI-0028) du Canada (23) ;
- Le guide sur la validation du nettoyage de l'A3P ;
- Les guides de l'ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) ;
- La ligne directrice de l'European Medicines Agency « Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities » (24) et les questions/réponses, en lien avec cette ligne directrice, de 2018 (25) ;
- Les recommandations européennes PIC/S : PI 006-3 « Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation » ;
- Les « technical report » de la Parenteral Drug Association (TR 29 et TR 49) ...

2. Définition et périmètre

Tout d'abord, selon le glossaire de l'annexe 15 des BPF, « *la validation du nettoyage est une information documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée élimine le produit ou les agents utilisés préalablement pour nettoyer l'équipement, de manière reproductible, en dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée déterminé scientifiquement* ».

Ainsi, la validation de nettoyage permet de confirmer que le procédé de nettoyage est efficace et sous contrôle et d'identifier certains problèmes de contamination insoupçonnés qui pourraient compromettre la qualité des produits fabriqués. La validation de nettoyage doit donc être considérée comme un dispositif de lutte contre les risques de contamination en général, et plus particulièrement les risques de contamination croisée. (22)

De plus, d'après le guide de la FDA, que ce soit pour la validation de nettoyage ou la validation d'un autre procédé, il existe plusieurs façons de valider ces processus.

3. Cycle de vie de la validation de nettoyage

Cependant, comme je l'ai énoncé plus haut, l'approche cycle de vie a été introduite dans la nouvelle version des BPF. Cette approche nécessite de collecter et d'évaluer des données tout au long du cycle de vie du produit. De ce fait la validation du nettoyage, comprend normalement les étapes suivantes :

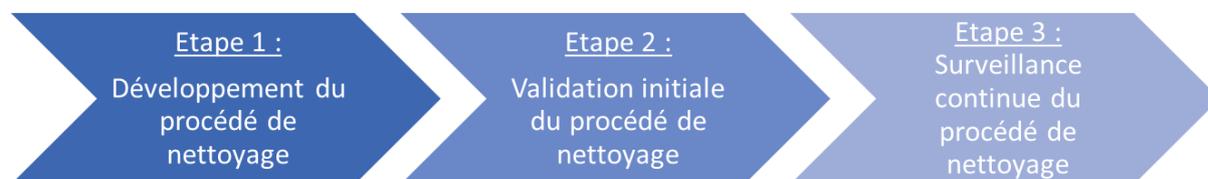


Figure 8 : Cycle de vie de la validation de nettoyage

- **Étape 1** : elle consiste à élaborer et développer des procédures de nettoyage efficaces, documentées et contrôlées avant de les mettre en œuvre.
- **Étape 2** : cette étape correspond à l'évaluation des procédés de nettoyage pour s'assurer qu'ils sont efficaces et reproductibles. Ces essais consistent à évaluer le procédé de nettoyage un nombre prédéterminé de fois dans des conditions précises (voir chapitre III.D).
- **Étape 3** : enfin il faut s'assurer que les procédés de nettoyage demeurent efficaces et sont contrôlés au moyen d'un programme de surveillance continue. (23)

La validation de nettoyage doit donc être considéré comme un processus continu et non pas ponctuel. C'est également un processus transverse au sein du site industriel.

4. Les services et activités concernés

Lors de la validation de nettoyage, différents services spécialisés dans des activités spécifiques sont impliqués et doivent être engagés tout au long de son cycle de vie. Il est donc nécessaire de nommer un responsable de projet qui coordonne la mise en place et le suivi du programme de VN. Il est également indispensable de dégager suffisamment de temps et de moyens matériels pour mettre en place ce processus. Les principaux services impliqués sont le service de Validation/Qualification, l'Assurance Qualité, la Production, et le laboratoire de Contrôle Qualité.

a) Le service de Validation/Qualification

Avant la réalisation des essais de validation de nettoyage, le service de Validation/Qualification s'assure de l'état qualifié des équipements de production et de nettoyage du site. De plus, il rédige la majeure partie de la documentation relative à la validation de nettoyage (Plan Directeur de Validation, protocoles et rapports). Enfin, c'est à lui de définir les critères d'acceptation pour la recherche de traces de contaminants et la stratégie de prélèvement.

b) L'Assurance Qualité (AQ)

Ensuite, l'Assurance Qualité tient un rôle central puisqu'elle doit approuver toute la documentation nécessaire à la validation de nettoyage. En effet, elle doit vérifier que chaque validation de nettoyage est en accord avec les exigences réglementaires.

c) La Production

Les équipements à nettoyer étant des équipements de production, c'est le service « production » qui réalise leur nettoyage. Le responsable de production doit donc s'assurer que les opérateurs sont formés et habilités à effectuer le nettoyage de ces équipements. Concernant la documentation relative à la validation de nettoyage, c'est la production qui rédige les modes opératoires décrivant le nettoyage des différents équipements.

d) Le Contrôle Qualité (CQ)

Le laboratoire de CQ physico-chimique et microbiologique a, quant à lui, la charge d'effectuer les prélèvements ainsi que les analyses des échantillons prélevés lors des essais de VN. Sur certains sites, le service Validation/Qualification peut effectuer ces prélèvements. En effet, cela dépend de la stratégie du site, mais dans tous les cas le personnel doit être habilité pour effectuer cette tâche.

Le laboratoire s'occupe aussi de développer et de valider les méthodes analytiques de recherches de traces de contaminants.

e) Autres services

D'autres services sont aussi impliqués de manière plus ponctuelle. Par exemple, la maintenance assure le maintien en bon état des équipements de production et de nettoyage. La logistique quant à elle doit organiser les plannings de production en intégrant la validation de nettoyage de manière à respecter les différents délais fixés. Enfin, le service HSE doit notamment vérifier que les opérateurs effectuant le nettoyage ne sont pas exposés à des risques sécurité. (14)

5. Documentation relative à la validation de nettoyage

En plus de l'implication de nombreux services, le processus de validation de nettoyage des équipements de production sur un site industriel implique la mise en place de documents bien spécifiques. La figure 9, ci-dessous, présente les principaux documents relatifs au processus de VN, résultant de la contribution des différents services concernés.

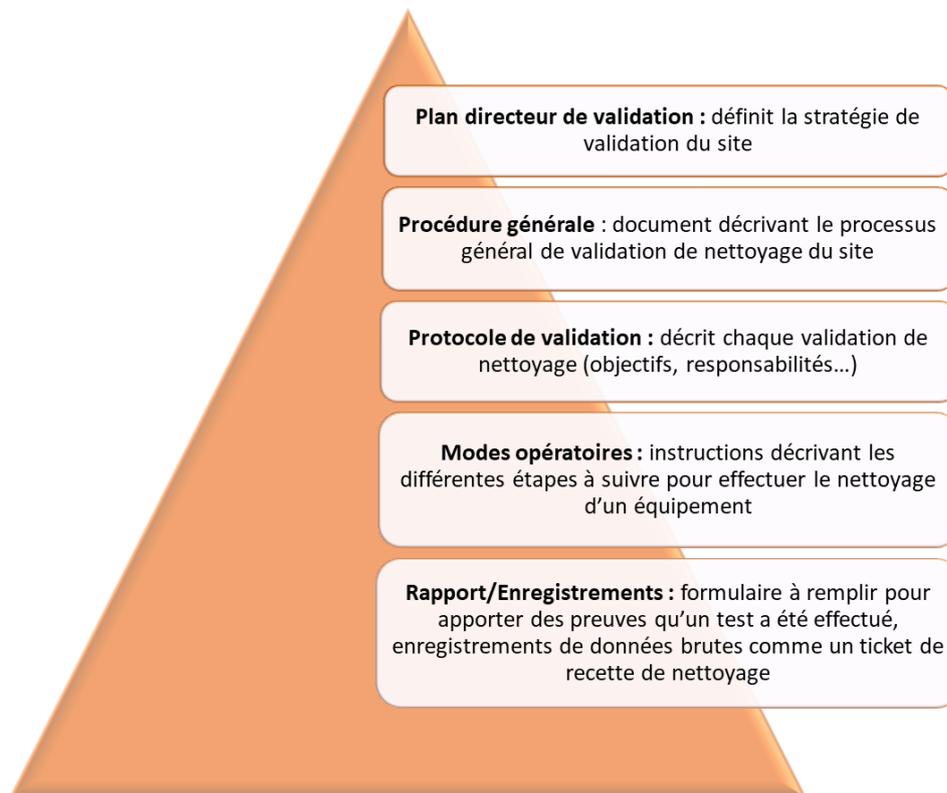


Figure 9 : Le système documentaire dans la validation de nettoyage

Tout d'abord, selon les BPF, « les éléments clés du programme de qualification et de validation du site doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation ». Parmi, les éléments constituant ce document on retrouve le récapitulatif des installations, des équipements, des systèmes et des procédés du site, leur statut de qualification et de validation et les références aux documents existants. Ce document traite donc de la totalité des processus de qualifications et de validations du site.

La procédure générale de VN décrit quant à elle la stratégie de validation de nettoyage du site. Cette stratégie décrit de façon globale toutes les étapes nécessaires afin de mettre en place et gérer les validations de nettoyage du site. Ainsi, elle définit les responsabilités des différents services, les critères d'acceptation, l'utilisation de méthode de groupage ou encore les conditions de revalidation.

Ensuite, pour chaque validation de nettoyage à effectuer, un protocole de validation est rédigé et approuvé. Ce protocole contient la définition des conditions de mise en œuvre des essais ainsi que la définition des limites à ne pas dépasser. Une fois que les essais pour cette validation de nettoyage ont été réalisés, le rapport de validation de nettoyage est rédigé. Il s'agit d'une synthèse des résultats rencontrés qui statue sur la conformité générale de la validation.

D'autres documents sont aussi impliqués dans le processus de VN. Par exemple, les modes opératoires qui sont des instructions décrivant la méthode de nettoyage d'un équipement. Ou encore, les formulaires ou les fiches de tests qui permettent d'avoir un suivi des différents runs de validation de nettoyage. (4)

B. Les prérequis à la validation de nettoyage

Avant d'envisager toute validation de nettoyage, il faut s'assurer que les conditions décrites dans les paragraphes suivants soient remplies.

1. Qualification des locaux et des équipements à nettoyer

Pour rappel, la qualification d'un équipement ou d'un local va démontrer par des tests appropriés, une documentation complète et des enregistrements, que le matériel a été correctement mis en service et que ses futures utilisations seront fiables et s'inscriront dans les limites d'utilisation spécifiées. En résumé, la qualification permet une meilleure maîtrise et connaissance de l'équipement ou du local. La démarche de qualification s'inspire du cycle en V qui est un modèle conceptuel de gestion de projet. En cas d'anomalie, ce modèle permet de limiter un retour aux étapes précédentes. (Figure 10)

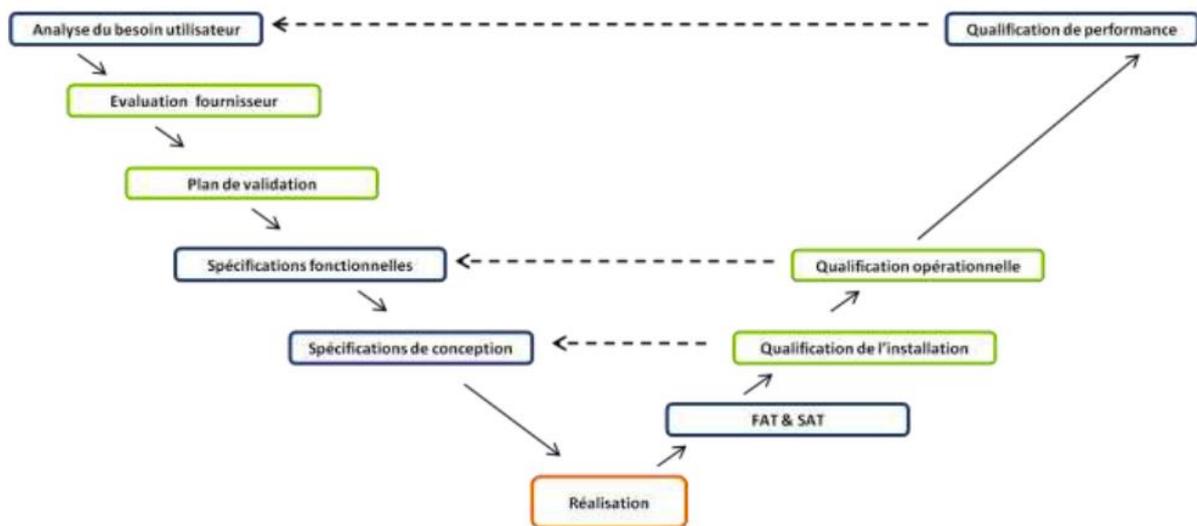


Figure 10 : Différentes étapes d'une démarche de qualification en cycle en V (18)

Ainsi, sans rentrer dans les détails des différentes étapes d'une qualification, avant toute validation de nettoyage, il faut s'assurer que les caractéristiques environnementales des locaux où se passent l'opération de nettoyage soient spécifiées et maîtrisées. En effet, le contrôle et la maîtrise de la contamination particulaire, de l'hygrométrie, de la température ou encore de la pression permettent de limiter les risques de contamination croisée. Il en va de même pour les fonctionnalités des équipements intervenant lors du nettoyage. Par exemple, lors d'un NEP il faut s'assurer la maîtrise des paramètres comme le débit, la pression, la température et la qualité de l'eau.

2. Définition des points critiques des équipements

Tout d'abord, afin de connaître les points critiques d'un équipement, il est important d'en examiner la conception. Pour cela, on peut prendre en considération les dessins techniques, l'expérience du personnel de production et l'examen de l'équipement démonté, à l'état propre et sale. Toutes les données récoltées permettront d'établir les zones critiques comme les zones sujettes à l'accumulation ou à la migration de résidus. Il faut également prêter attention à d'autres paramètres tels que les matériaux de construction des pièces de l'équipement (aspect lisse ou aspérité...).

Ainsi, les éléments suivants peuvent être pris en compte, dans une analyse de criticité, afin de déterminer les parties les plus critiques de l'équipement :

- Le fait que les parties en contact soient dédiées à un produit ou non ;
- Le fait d'être en contact direct ou indirect avec le produit ;
- La nettoyabilité des parties de l'équipement c'est-à-dire leur capacité à être nettoyé :
 - « Nettoyage difficile » : pièce difficile à nettoyer à cause de sa géométrie complexe ou de la nature de son composant qui est susceptible de retenir la contamination chimique (porosité élevée du matériau) ;
 - « Nettoyage facile » : pièce facile à nettoyer (matériau lisse...).
- Le fait qu'elles soient susceptibles de favoriser la stagnation d'eau (risque de prolifération microbienne) et/ou qu'elles soient difficiles à sécher ;
- Le fait qu'une zone soit difficile à inspecter visuellement lors d'un contrôle visuel de la propreté de l'équipement.

En fonction de ces critères, on peut définir les parties les plus représentatives de la criticité de l'équipement qui seront prélevées dans le cadre de la validation de nettoyage. (18,23)

Cependant, les BPF exigent seulement que la sélection des points de prélèvements soit justifiée. De ce fait, les industries peuvent développer des stratégies de sélection différentes, mais ce qui est important, c'est que leur justification soit rationnelle et pertinente. En effet, la distribution des résidus sur un équipement n'est pas uniforme, il faut donc sélectionner les surfaces à prélever avec précaution afin de vérifier la propreté de cet équipement.

3. Qualification du matériel et des agents de nettoyage

Lors de la qualification du matériel de nettoyage on vérifie :

- Qu'il est adapté au type de nettoyage (manuel, semi-automatique ou automatique) ;
- Qu'il est adapté aux surfaces à nettoyer, c'est-à-dire qu'il ne les altère pas. Si nécessaire, le matériel peut être réservé exclusivement à des zones bien déterminées ;
- Et enfin, qu'il ne génère ni ne transfère de contaminants (par exemple une poussière laissée par une lingette de nettoyage).

Concernant les agents de nettoyage (détergent/désinfectant), ils doivent être sélectionnés en fonction du niveau de risque pour l'équipement, le produit, l'opérateur, le patient et l'environnement. De plus, ils doivent être achetés auprès de fournisseurs agréés par l'entreprise. Les fournisseurs quant à eux doivent transmettre les documents suivants :

- Une fiche technique avec la composition du produit (au minimum qualitative) et son mode d'emploi ;
- Une Fiche de Données de Sécurité ou FDS ;
- Un certificat d'analyse ;
- Une méthode de dosage ;
- Une méthode de recherche de traces.

Le fournisseur doit également être capable de garantir la constance de la qualité de son produit. (18,26)

4. Qualification du personnel chargé du nettoyage

Le personnel réalisant le nettoyage doit être formé de manière théorique (formation) et pratique (habilitation). En effet, il doit être formé à suivre les procédures établies, à utiliser les équipements de manière appropriée et à comprendre l'importance des normes de propreté et de sécurité.

Il en va de même pour le personnel effectuant les prélèvements ainsi que celui effectuant les analyses en laboratoire puisqu'ils doivent être formé respectivement aux techniques de prélèvements et aux techniques d'analyses physico-chimiques et microbiologiques.

La formation/habilitation du personnel doit être documentée et enregistrée en interne. (18)

5. Rédaction des procédures et modes opératoires relatifs au nettoyage

Dans un premier temps, il faut définir un procédé de nettoyage en prenant en considération les facteurs limitants suivants (cf cercle de Sinner, figure 7) :

- Température et type d'eau ;
- Action mécanique ;
- Choix et concentration du détergent ;
- Nombre d'étapes ainsi que le temps pour chacune d'entre elles.

Tout au long de la définition de ce procédé, des essais à différentes échelles seront effectués. Pour commencer, les tests en laboratoire permettront d'établir une première recette de nettoyage et d'étudier la nettoyabilité des produits. À la suite de cela, des essais sur le terrain, c'est-à-dire sur les équipements de production, seront effectués afin de vérifier l'efficacité mais également d'optimiser au maximum la méthode de nettoyage. A cette étape, la prise en compte de l'expérience du personnel de production est primordiale puisque c'est lui qui a l'habitude d'effectuer le nettoyage.

Une fois le procédé de nettoyage défini, il devra alors être validé. Néanmoins, à partir du moment où ce procédé est validé, il n'est plus possible de modifier les paramètres limitants sans passer par une étape de revalidation qui est encadrée par une demande de changement. (18,27)

Finalement, les instructions concernant l'opération de nettoyage (procédures, modes opératoires) doivent être suffisamment détaillées, en particulier lorsqu'il s'agit d'un nettoyage manuel. Dans ces documents, les éléments suivants doivent être présents :

- Des instructions détaillées de démontage ;
- La séquence des étapes de nettoyage ;
- L'agent de nettoyage à utiliser et sa concentration ;
- Les modes d'application de l'agent de nettoyage (trempage, récurage...) ;
- La durée du contact ;
- La température des solutions de nettoyage ou des rinçages ;
- Les techniques de rinçage (prérinçage, trempage, rinçage, durées, pressions...) ;
- La méthode de séchage. (23)

C. La stratégie générale de validation de nettoyage

En plus des prérequis nécessaires à toute validation de nettoyage, la stratégie est le fondement même de la bonne réussite d'une validation. Cela passe notamment par la rédaction de documents maîtres sur la validation de nettoyage tels que la procédure générale décrivant la stratégie de validation de nettoyage du site.

Pour commencer, les BPF exigent que la validation de nettoyage soit effectuée pour tous les « *équipements en contact avec le produit* ». Cela implique donc obligatoirement tous les équipements dont la surface est en contact direct avec le produit comme les conteneurs, les machines à comprimer ou encore les lignes de conditionnement primaire. De ce fait, la mise en place de la validation de nettoyage laisse envisager des validations longues, et par conséquent très coûteuses mais qui doivent permettre d'attester que le risque de contamination est maîtrisé.

1. Définition du domaine de validation par méthode de groupage

Pour simplifier ce processus, une méthode de groupage est souvent utilisée. En effet, en plus de la nécessité de valider tous les équipements en contact avec le produit, les sites de production se caractérisent par la diversité des produits fabriqués. Il est donc coûteux et chronophage de prévoir et valider une méthode de nettoyage pour chaque produit et chaque équipement. On utilise alors la stratégie de groupage avec la définition de produit et d'équipement pire des cas (ou **Worst Case**) afin d'alléger l'exercice de validation de nettoyage. Il est important de préciser que cette méthode n'est acceptée par les autorités compétentes qu'à condition que chaque choix soit justifié et documenté. (26)

a) *Etat des lieux et recueil de données*

Avant tout, il est nécessaire de recueillir certaines données concernant les différents produits fabriqués sur le site, les équipements nécessitant une validation de nettoyage et les procédures de nettoyages existantes. En effet, les données recueillies permettront de constituer des matrices qui serviront de base à la méthode de groupage.

Ainsi, les éléments à répertorier concernant les produits fabriqués sur le site sont les suivants :

- La liste de tous les produits fabriqués sur le site ;
- Leur forme galénique ;
- Leur composition qualitative et quantitative (principe(s) actif(s) et excipients) ;
- Leur posologie et notamment leur posologie maximale (Dose Maximale Journalière prescrite ou Dmax) ;
- Les tailles de lot validées dont la plus petite (Tmin) ;
- La solubilité du principe actif, sa Dose Thérapeutique minimale (DTmin) et son évaluation toxicologique avec la valeur PDE.

De même, pour les équipements présents sur le site, les données suivantes sont récoltées :

- Le fait que l'équipement soit dédié à un seul produit ou non ;
- La surface de l'équipement en contact produit (en cm²) ;
- Les matières des pièces composant l'équipement ;
- La procédure de nettoyage décrivant les étapes de nettoyage de l'équipement ;
- La liste des agents de nettoyage ainsi que leur composition et leur évaluation toxicologique (PDE).

Après avoir effectué cet état des lieux, il faut créer une matrice permettant de regrouper les produits et les équipements concernés par la même procédure de nettoyage, un exemple est donné dans le tableau 2. (14)

Tableau 2 : Exemple d'une matrice "équipements flux produits"

Equipements	Produits				Procédure de nettoyage
	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4	
Equipement A	X	X		X	PRO 011
Equipement B			X	X	PRO 002
Equipement C	X		X	X	PRO 007
Equipement D		X			PRO 007

Chaque procédure de nettoyage décrit les instructions pour démonter et nettoyer un équipement ou une famille d'équipement (broyeur, granulateur, ligne de conditionnement...).

Dans l'exemple ci-dessus, les équipements C et D sont les seuls à faire partie de la même famille. Dans la troisième partie (exemple d'application), on verra que cette matrice sert de base pour le calcul des nouveaux critères d'acceptation physico-chimiques.

b) Choix du ou des contaminants à rechercher

Parallèlement, il convient de définir le ou les contaminant(s) à rechercher et pour lesquels des critères d'acceptation ont été fixés.

Tout d'abord, le périmètre de la validation de nettoyage doit prendre en compte les éléments suivants :

- **Le risque de contamination croisée** : transfert d'un résidu du produit A vers un produit B (cf figure 3). Cette contamination chimique est représentée par le(s) principe(s) actif(s), les excipients ou les produits de dégradation.
- **Le risque de contamination microbiologique** : avec le risque de prolifération de divers microorganismes (par exemple durant le temps où un équipement sale est stocké avant d'être nettoyé). En fonction de la forme galénique, il faut aussi être vigilant par rapport à la présence d'endotoxines (voir chapitre III.C.2.c).
- **Le risque de contamination par les agents de nettoyage** : il faut s'assurer de bien avoir éliminer les composants utilisés pendant le procédé de nettoyage. Il s'agit également d'une contamination chimique.
- **Le risque de contamination par l'environnement** : risque de prolifération de microorganismes et de particules (par exemple si le stockage de l'équipement propre se fait dans un local non contrôlé). (28)

On retrouve donc la contamination chimique, microbiologique et particulaire. Cependant, le choix du ou des contaminant(s) à rechercher pour chaque validation de nettoyage va dépendre du niveau de risques des produits fabriqués ainsi que de leur environnement.

En général, le contaminant chimique recherché (ou traceur) pour couvrir le risque de contamination croisée est le principe actif du produit contaminant (produit A, cf figure 3). Dans certains cas, le traceur retenu peut être un excipient à effet notoire ou un produit de dégradation particulièrement toxique. Quel que soit le choix retenu et les critères utilisés (solubilité, toxicité, facilité de nettoyage ou de dosage...) cela devra être justifié. En effet, il n'est pas possible de rechercher tous les contaminants chimiques puisque cela coûterait trop de temps et d'argent à l'entreprise.

Si un agent de nettoyage est utilisé il devra également être recherché, cela permettra de vérifier l'efficacité du rinçage.

En ce qui concerne la contamination microbiologique : les tests effectués après nettoyage doivent démontrer que les opérations de nettoyage n'entraînent pas de contamination et que les méthodes de désinfection sont efficaces.

Le tableau ci-dessous présente les contaminants chimiques et microbiologiques à rechercher suivant les cas possibles :

Tableau 3 : Contaminants à rechercher selon différents cas

Contaminants / Equipements	Résidus de principe actif	Résidus d'agent de nettoyage	Résidus microbiologiques
Equipements en contact avec uniquement des excipients	Non	Oui	Oui
Equipement dédié à un principe actif	Non	Oui	Oui
Equipements multiproduits	Oui	Oui	Oui

Dans le cas d'équipements dédiés à des excipients ou à un seul principe actif, un contrôle visuel peut être suffisant. En effet, contrairement à un équipement sur lequel passe plusieurs produits, il n'y a pas de risque de contamination croisée pour eux.

Pour rappel, la contamination particulière des locaux est régulièrement contrôlée avec l'analyse des particules présentes (nombre et/ou taille).

c) Détermination du produit pire des cas par équipement

Généralement, une fois la matrice « équipements flux produits » et les traceurs établis, vient la création d'une matrice « **produit worst case** » afin de déterminer le produit pire des cas ou worst case (WC) pour chaque équipement.

Selon le paragraphe 10.10 de l'annexe 15 des BPF, « *en cas d'utilisation d'une approche par le pire cas comme modèle de validation de 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.*** »

En résumé, grâce à ces différents critères d'évaluation, on va identifier un produit worst case et représentatif d'un groupe de produit. Autrement dit, la validation de nettoyage de ces produits pire des cas valide l'ensemble des produits du groupe. Afin de former un groupe, les produits doivent être mis en œuvre sur les mêmes équipements et doivent être nettoyés selon le même procédé de nettoyage.

L'utilisation d'une matrice « produit WC » permet d'identifier ce produit pire des cas en calculant un score global pour chaque produit après avoir calculer un score pour chacun des 4 critères d'évaluations. En effet, pour chaque critère, une grille de cotation est construite pour classer les produits selon un score de criticité. Il est important d'avoir des grilles de cotation fiables en les justifiant de manière scientifique.

Tableau 4 : Exemple d'une grille de cotation pour la solubilité aqueuse (18)

Note de criticité	Solubilité	Descriptif
1	> 1000 mg/mL	Très facilement soluble à soluble
2	1 - 999 mg/mL	Soluble à assez soluble
3	0,1 - 0,99 mg/mL	Peu soluble à très peu soluble
4	< 0,1 mg/mL	Pratiquement insoluble

En faisant la somme ou la multiplication des différents scores de criticité pour chaque critère on obtient un score de criticité globale. Le produit qui obtient le score le plus élevé est le produit worst case (il s'agit du produit 4 dans l'exemple ci-dessous, tableau 5).

Tableau 5 : Exemple de matrice "produit WC"

Produits	Nettoyabilité (N)	Solubilité (S)	Toxicité (T)	Activité thérapeutique (A)	Score de criticité globale (N x S x T x A)
Produit 1	3	1	2	4	24
Produit 2	2	4	1	2	16
Produit 3	1	3	2	1	6
Produit 4	3	2	3	3	54

Cette matrice doit être mise à jour lors de l'ajout d'un nouveau principe actif ou d'un nouveau dosage sur le site ou lorsque qu'un équipement initialement dédié à un principe actif devient multiproduit.

d) Détermination de l'équipement WC par famille d'équipements

Après avoir déterminer des produits WC, il faut faire de même avec un ou des équipement(s) représentatif(s) d'une famille d'équipements qui sera utilisée lors de la validation de nettoyage.

De plus, d'après le paragraphe 10.1 de l'annexe 15 des BPF, « *le regroupement d'équipements du même type, appelle une justification de l'équipement choisi pour la validation du nettoyage.*

»

On retrouve 2 types de regroupements :

- **Equipements « similaires »** : les équipements ont la même fonction, ils sont construits avec les mêmes matériaux mais ils possèdent des caractéristiques différentes (taille, géométrie). Une approche matricielle peut être réalisée afin d'identifier l'équipement pire des cas en termes de nettoyabilité. Un élément plus critique est souvent l'équipement le plus grand ou encore celui présentant le plus de points critiques (zones de rétention, zones difficiles d'accès...) ;

- **Equipements « identiques »** : les équipements ont la même fonction, ils sont composés des mêmes matériaux et ils possèdent les mêmes caractéristiques. Dans ce cas, la validation de nettoyage peut se faire sur n'importe lequel des équipements. (26)

Ces méthodes de groupage doivent maintenir la stratégie de validation de nettoyage aussi simple que possible. Autrement dit, si le travail à fournir pour justifier les regroupements et la sélection des pires des cas est trop important, il peut être plus judicieux de valider séparément le nettoyage de chacun des produits.

Tableau 6 : Avantages et inconvénients des méthodes de groupage (29)

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diminuer le nombre de validations à réaliser ➤ Réduire le nombre de méthodes analytiques à valider ➤ Harmoniser les procédés de nettoyage ➤ Obligation de faire un état des lieux minutieux et donc de mieux connaître les produits et les équipements ➤ Possibilité de ne pas revalider si un nouveau produit est introduit et qu'il n'est pas considéré comme un worst case ➤ Gain de temps et d'argent 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Faire du « surnettoyage » c'est-à-dire nettoyer plus qu'il n'est nécessaire puisqu'on prend toujours le pire des cas ➤ Difficulté pour grouper les produits et surtout les équipements ➤ Solidité du raisonnement ➤ Revalider si un nouveau produit devient le produit WC

2. Définition des critères d'acceptation

Une fois les équipements / produits « pire des cas » identifiés, il faut alors définir le niveau de propreté à atteindre. Pour cela il faut définir des critères d'acceptation pour les contaminants sélectionner. Un critère d'acceptation correspond à une limite appropriée pour l'acceptation des résultats en VN, c'est à dire au seuil acceptable de résidus que l'on s'autorise à avoir sur l'équipement après nettoyage. Le dépassement d'un de ces critères d'acceptation correspond à un risque de contamination et donc potentiellement un risque chez le patient.

a) *Le contrôle visuel*

Premièrement, d'après le point 10.2 des BPF « *un examen visuel de la propreté constitue une partie importante des critères d'acceptation de la validation du nettoyage* ». De ce fait, lors d'une validation de nettoyage, le premier critère pour maîtriser le risque de contamination croisée chimique est celui du constat visuel : l'équipement doit être propre et sec. Il faut alors vérifier l'absence de résidus, de traces diverses et l'absence d'humidité résiduelle.

Des instructions écrites précisant toutes les zones nécessitant une inspection visuelle doivent être mises en place et des registres doivent clairement confirmer que toutes les inspections ont été effectuées. Les résultats de ces inspections doivent être jugés conformes avant de pouvoir prélever des échantillons pour analyses. Les opérateurs chargés de l'inspection visuelle doivent recevoir une formation spécifique sur le processus, y compris des tests périodiques de la vue. Leur compétence doit être prouvée par une évaluation pratique afin qu'ils soient habilités au contrôle visuel. (25)

Dans le cas d'équipements dédiés ou lors du nettoyage entre des lots d'un même produit, où le risque de contamination croisée par un autre produit est nul, l'utilisation seule de ce critère peut être suffisante. Cependant, il est nécessaire de valider le seuil de détection visuelle. A la suite de divers travaux, on retrouve généralement sur les sites des valeurs de 1 à 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ sur l'innox. En effet, Fourman et Mullen ont déterminé que la plupart des substances étaient visibles à environ 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, en tenant compte des conditions d'observation. Jenkis et Al quant à eux auraient observé qu'avec une bonne source lumineuse, le seuil de détection était de 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. (30)

Dans le cas d'équipements non-dédiés, le risque de contamination croisée par un autre produit est réel, l'utilisation du critère visuellement propre « *à lui seul n'est généralement pas acceptable.* » (4)

b) Limites Résiduelles Acceptables ou Maximum Allowable Carry Over

On calcule alors pour chaque produit des Limites Résiduelles Acceptables (LRA) ou Maximum Allowable Carry Over (MACO) en anglais. Ces limites de contamination résiduelle du produit correspondent à la **quantité résiduelle maximale acceptable d'un produit A dans le produit B** suivant sans observer d'effet pharmacologique et/ou toxicologique du produit A à la suite de l'administration du produit B. Pour rappel, le produit A est celui à nettoyer donc le produit contaminant. Tandis que le produit B est le suivant à passer sur l'équipement c'est-à-dire le produit potentiellement contaminé.

Un certain nombre de paramètres sont à prendre en compte pour la détermination de ces limites qui serviront à déterminer le critère d'acceptation physico-chimiques.

(1) Différents paramètres retrouvés dans les calculs de LRA

➤ **Paramètres liés au contaminant :**

Tout d'abord, comme cela a été dit précédemment ces limites de contamination résiduelle acceptable se basent sur l'absence d'effet pharmacologique ou toxicologique sur le patient. Ainsi, de manière générale, plus la molécule recherchée est active ou toxique à faible dose, plus la limite sera basse. On retrouve cet aspect dans les calculs avec la prise en compte de valeurs telles que la PDE ou la DTmin du produit A.

➤ **Paramètres liés au lot suivant :**

Ensuite, plus la taille du lot suivant est grande et plus la contamination résiduelle sera diluée, la limite sera donc moins stricte. A l'inverse, plus la taille de lot est petite plus la limite sera stricte. Pour rester dans les conditions les plus défavorables, on retrouve la prise en compte de la taille de lot minimale du produit B (Tmin) dans les calculs de LRA.

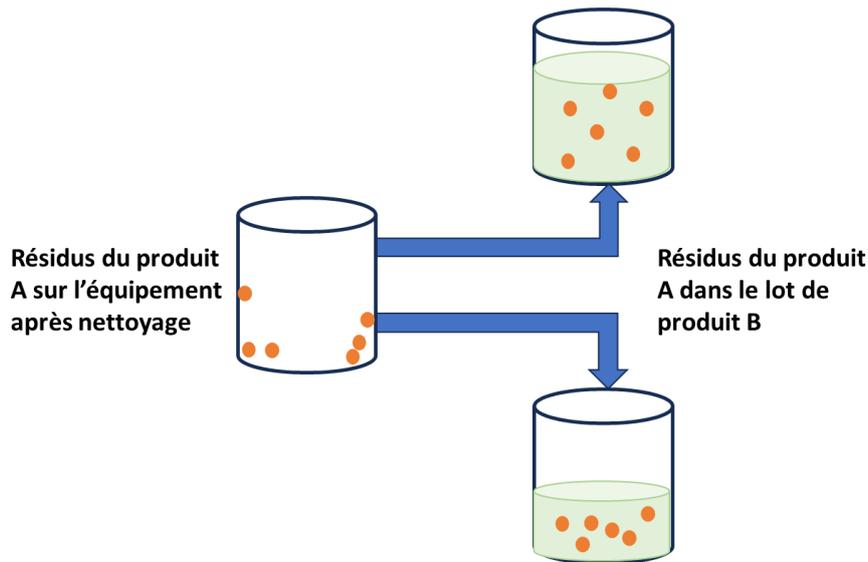


Figure 11 : Impact de la taille de lot sur la contamination résiduelle

L'unité de prise du produit contaminé (par exemple la masse d'un comprimé de ce produit) est aussi primordiale. En effet, plus elle est importante et plus sa prise journalière est importante, plus le risque d'absorption de contaminant est grand, ce qui va vers des exigences plus strictes. Dans les calculs, ce paramètre correspond à la Dose maximale Journalière (ou Dmax) du produit B. Par exemple, pour un comprimé d'1g dont la posologie maximale est de 3 fois par jour la Dmax sera égale à 3g/j (ou 3000mg/j).

➤ **Paramètres liés à l'équipement :**

Plus la surface en contact avec les produits est importante et plus le risque de contamination est grand. Pour estimer le risque sur le produit final, il faut prendre en compte l'ensemble des équipements et des surfaces en contact avec les produits. En effet, d'après les BPF, « *les critères d'acceptation doivent considérer l'effet cumulatif potentiel des différents éléments des équipements utilisés dans le train d'équipements du procédé.* » Cette notion sera étudiée plus en détail dans la troisième partie de cette thèse puisque l'optimisation de la stratégie de validation de nettoyage du site, via les nouveaux calculs de LRA, est liée à ce paragraphe des BPF.

➤ **Facteur de sécurité (ou FS) :**

Il permet de tenir compte des conditions les plus défavorables et notamment du fait que la répartition du contaminant ne soit pas parfaitement uniforme. Ce facteur de sécurité est variable selon la forme galénique du produit. Ainsi, il est égal à 1000 pour les formes solides et à 10000 pour les injectables. (31)

(2) **Calculs de la LRA avant 2015**

D'un point de vue réglementaire, avant la mise à jour de 2015, les BPF précisait que les « *teneurs limites en résidus [...] doivent être logiquement fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés* » et que ces « *limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées* ». Chaque industriel pouvait donc fixer librement ses critères d'acceptation tant qu'ils résultaient d'une démarche scientifique rationnelle. Généralement, dans la pratique on retrouvait 3 approches différentes de calcul des LRA.

• **L'approche thérapeutique avec la DTmin :**

L'approche thérapeutique est basée sur la notion de Dose Thérapeutique minimale (DTmin) et le fait, qu'il a été démontré que la plupart des principes actifs sont inactifs à 1% de de cette dose. Le principe de cette approche est donc qu'il ne doit pas y avoir plus de 0,001 fois la valeur de la DTmin d'un actif (A) dans la dose maximale journalière du produit suivant (B). Le calcul de LRA est le suivant (avec Tmin = taille minimale du lot de B) :

$$\text{LRA (DTmin) en mg} = (\text{DTmin}_{(A)} \times \text{Tmin}_{(B)}) / (\text{Dmax}_{(B)} \times 1000)$$

• **L'approche toxicologique avec la DL50 :**

L'approche toxicologique s'appuie quant à elle sur la DL50 qui est la dose tuant 50% des animaux soumis aux essais pré-cliniques. On calcule alors une dose journalière admissible qui se base sur le niveau sans effet observable ou NOEL en anglais (No Observable Effect Level). C'est-à-dire la DL50 du produit A rapportée à un individu avec un poids moyen de 70 kg et avec un facteur de sécurité constant de 5.10^{-4} .

$$\text{NOEL en mg} = \text{DL50} \times 70 \times 5.10^{-4}$$

La dose journalière admissible (en mg/j) est obtenue en appliquant un facteur de sécurité FS à cette donnée toxicologique. Avec cette approche le calcul de LRA est donc de :

$$\text{LRA (DL50) en mg} = (\text{NOEL}_{(A)} \times \text{Tmin}_{(B)}) / (\text{Dmax}_{(B)} \times \text{FS})$$

- **L'approche empirique avec les 10 ppm :**

Le critère 10 ppm a été initialement utilisé dans une publication de Fourman et Mullen pour fournir une valeur par défaut et non en tant que substitut aux calculs précédents. Néanmoins, selon cette approche il ne faut pas retrouver plus de dix parties du produit A dans un million de parties du produit suivant (B) soit 10 ppm. Autrement dit, il ne faut pas dépasser 10mg du produit contaminant (A) dans 1kg du produit B. Le calcul de LRA est le suivant :

$$\text{LRA (10 ppm) en mg} = 10 \times T_{\text{min(B)}}$$

Ces formules peuvent être légèrement différentes d'un industriel à l'autre (nomenclatures et unités différentes) mais dans tous les cas on retrouve les mêmes paramètres ainsi que les mêmes approches.

(3) Calculs de la LRA après 2015

Depuis la mise à jour de l'annexe 15 en 2015, les BPF stipulent que « *les limites de contamination résiduelle du produit doivent reposer sur une évaluation toxicologique¹.* » L'évaluation toxicologique fait référence à l'obligation de calculer des LRA par une évaluation de la Permitted Daily Exposure (PDE ou exposition journalière admissible). Cela fait suite à la publication de la ligne directrice de l'EMA, en 2015, qui concerne la définition des seuils d'exposition basés sur la santé. (24) La PDE représente une dose spécifique de substance active correspondant à la plus grande quantité d'actif que l'on pourrait s'administrer tous les jours de toute sa vie sans observer d'effet néfaste sur la santé. En effet, elle est calculée à partir du critère NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, ou niveau sans effet indésirable observé), du poids corporel (weight adjustment) et de cinq facteurs d'ajustement selon la formule suivante :

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{Weight Adjustment}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

Le poids corporel est défini à 50 kg pour les deux sexes. Cette valeur relativement faible est une sécurité par rapport à des poids de 60 et 70 kg souvent utilisées dans ce type de calcul. Pour les patients de moins de 50 kg, on estime qu'ils sont pris en compte dans les facteurs d'ajustement utilisés pour déterminer la PDE.

En effet, ces derniers permettent de prendre en compte les données suivantes :

- F1 : facteur tenant compte de la variabilité entre espèces ;
- F2 : facteur tenant compte des variations entre individus (valeur constante de 10) ;
- F3 : facteur prenant en compte la durée des études de toxicité ;
- F4 : facteur pouvant être appliqué lors de toxicité sévère, notamment dans le cas de carcinogénicité non génotoxique, de neurotoxicité et de tératogénicité ;
- F5 : facteur étant appliqué si le seuil NOAEL n'a pas été établie (on peut alors utiliser un seuil LOAEL ou LOEL associé à un facteur allant jusqu'à 10 en fonction de la gravité de la toxicité).

Tous ces facteurs de sécurité contribuent à diminuer la valeur de PDE qui devient alors plus restrictive.

D'après l'EMA, les valeurs de PDE doivent être déterminées par des experts qualifiés. De plus, les données toxicologiques ou pharmacologiques, sur lesquelles repose le calcul de la PDE, doivent être réévaluées périodiquement tout au long du cycle de vie d'un produit. Ainsi, cette valeur peut être amenée à changer au cours du temps. (25)

Pour en revenir au calcul de LRA, avec la valeur de PDE le calcul est le suivant :

$$\text{LRA (PDE) en mg} = (\text{PDE}_{(A)} \times \text{Tmin}_{(B)}) / (\text{Dmax}_{(B)})$$

Dans tous les cas, lors de la détermination d'un critère d'acceptation, il est important de prendre les conditions les plus défavorables. Ainsi, les industriels utilisent souvent plusieurs approches de calcul des LRA, dont obligatoirement celle basée sur la PDE, et choisissent la plus restrictive comme critère d'acceptation. En revanche, l'EMA précise que l'utilisation de la DL50 n'est pas un point de départ adéquat pour déterminer une limite résiduelle acceptable. La formule de calcul de LRA DL50 ne doit donc plus être utilisée.

(4) Calculs de LRA pour les agents de nettoyage

Concernant les critères d'acceptation pour les résidus d'agents de nettoyage, les formules de calcul de la LRA PDE et de la LRA 10 ppm sont applicables. En revanche, la LRA DTmin n'est pas adaptée puisque la notion de dose thérapeutique n'est pas applicable aux agents de nettoyage. (14,25,32)

c) Critères d'acceptation microbiologiques

En plus, des critères d'acceptation de contaminants chimiques, il faut aussi déterminer les critères d'acceptation microbiologiques. Selon, la réglementation la justification de ces limites doit être scientifique et documentée. (4,23)

Généralement, ces critères d'acceptation tiennent compte du type d'activité et de produits réalisés. Ils seront donc plus restrictifs pour les procédés stériles que pour les procédés avec un produit non stérile. (14)

Par exemple, sur un site produisant uniquement des formes solides qui sont des formes non stériles, les critères d'acceptation pour les résidus microbiologiques peuvent être une charge microbienne <25 UFC/boîte et l'absence de germes pathogènes (d'après le paragraphe 2.6.13 de la Pharmacopée Européenne). Tandis que, pour des formes stériles la charge microbienne acceptable sera plus restrictive et l'accent sera également mis sur la recherche d'endotoxines. En effet, la pharmacopée européenne impose l'absence de substances pyrogènes (susceptible de provoquer une augmentation de la température corporelle comme les endotoxines) dans les produits pharmaceutiques qui entrent en contact avec la circulation sanguine ou le système nerveux central. Les endotoxines sont des composants de la paroi des bactéries Gram négatifs libérés lors de la destruction des bactéries, très résistants et hautement immunogènes, c'est-à-dire qu'ils induisent une forte réponse immunitaire chez les personnes infectées.

3. Sélection et validation des méthodes de prélèvements

Il est également nécessaire de sélectionner les méthodes de prélèvements des échantillons physico-chimiques et microbiologiques à analyser. Selon le paragraphe 10.12 des BPF, « *le prélèvement d'échantillon doit être effectué par écouvillonnage et/ou rinçage ou par d'autres moyens selon l'équipement de production. Les matériaux et les méthodes d'échantillonnage ne doivent pas influencer sur le résultat. La récupération doit s'avérer possible pour chacune des matières prélevées en contact avec l'équipement et pour chacune des méthodes d'échantillonnage utilisée.* » (4)

Ainsi, il existe principalement 2 grands types de méthodes de prélèvements pour les résidus chimiques :

- **Méthode directe** : elle consiste à essuyer une surface d'équipement avec un matériel particulier (écouvillon ou lingette) à sec ou imbibé par un ou plusieurs solvants pour récupérer les résidus de la surface. Elle est généralement privilégiée dans le cas de surfaces accessibles ou démontables. On parle de prélèvement par écouvillonnage ou par essuyage.
- **Méthode indirecte** : dans le cas d'équipements présentant des difficultés de démontage ou d'accessibilité, on peut utiliser le prélèvement par rinçage ou ruissellement. Cela consiste à prélever soit le dernier liquide de rinçage soit celui d'un rinçage supplémentaire. (23)

Pour les prélèvements microbiologiques, on se sert seulement de la méthode directe. En effet, le personnel formé utilise des géloses contact ou des écouvillons selon la surface à prélever (surface plane, recoins...). On parle de prélèvement par contact ou par écouvillonnage.

Il est également impératif que ces méthodes de prélèvements choisies soient validées. L'objectif étant de s'assurer que la méthode permet de récupérer de façon adéquate le résidu contaminant présent sur les surfaces. Ceci est notamment démontré par une étude des taux de recouvrement. Le taux de recouvrement correspond au pourcentage de traceur, initialement présent sur l'équipement, qui sera réellement récupéré. Il permet donc d'obtenir la contamination réelle de la surface prélevée. Le taux de recouvrement est la composante du taux de récupération et du taux d'extraction (voir figure 12).

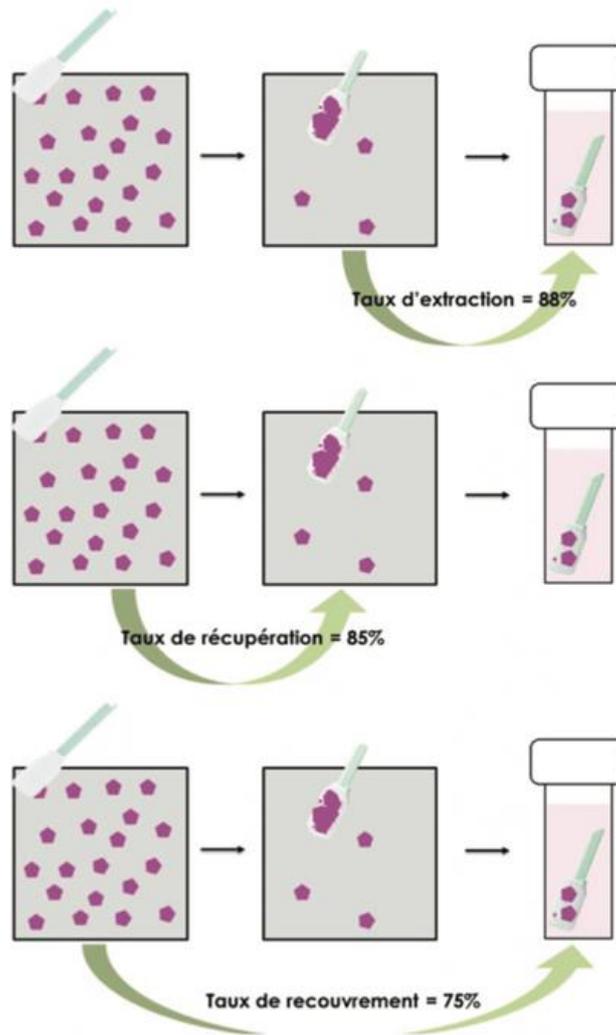


Figure 12 : Schéma représentant les étapes des prélèvements concernées par les taux d'extraction, de récupération et de recouvrement (33)

Ce taux de recouvrement est déterminé pour : (16,26)

- Un traceur donné puisque la quantité récupérée est liée à la nature du traceur ;
- Un matériau défini (inox, polymères...). En effet, des matières différentes peuvent avoir des rétentions de produits différentes et des interactions différentes avec le matériel de prélèvement ;
- Une référence de matériels de prélèvements. Elle doit être le plus inerte possible. Dans le cas où elle est susceptible de relarguer des substances, ces dernières doivent être identifiées. De plus, des références différentes n'auront pas les mêmes capacités de récupération et donc pas les mêmes taux de récupération ;

- Une dimension de surface de prélèvement (le taux de recouvrement ne sera pas le même si la surface prélevée fait 25cm² ou 100cm²) ;
- Un schéma de prélèvement (influence du nombre et du sens de passages du prélèvement) ;
- Un solvant de prélèvement ;
- Un solvant de dilution et son volume final ;
- Une méthode d'extraction.

Si une de ces données varie, le taux de recouvrement validé ne peut plus être appliqué car l'efficacité du prélèvement peut avoir varié.

Enfin, le plan d'échantillonnage, c'est-à-dire le nombre et l'emplacement des prélèvements, à réaliser pour chaque équipement lors des essais de VN doit être documenté et justifié (avec une analyse de criticité et la définition de points critiques et non critiques par exemple).

4. Sélection et validation des méthodes d'analyses

Une fois les échantillons prélevés, il faut les analyser afin de quantifier avec précision les résidus des contaminants recherchés. Ceci requiert des méthodes analytiques de choix qui doivent être préférentiellement simples, peu onéreuses, spécifiques vis-à-vis de la substance recherché, validées et adaptées à la méthode de prélèvement. (31)

Tableau 7 : Méthodes analytiques les plus couramment rencontrées en VN (14,33)

Contaminants physico-chimiques	Contaminants microbiologiques
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Spectrophotomètre UV/Visible ➤ Chromatographie liquide (HPLC...) ou en phase gazeuse (CPG pour les composés volatils) ➤ Chromatographie sur Couche Mince (CCM) ➤ Dosage acide/base ➤ Conductimètre ➤ COT-mètre ➤ pH-mètre 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Incubation d'une gélose ➤ Ensemencement direct ➤ Filtration sur membrane (seulement pour les formes liquides) ➤ Test LAL (uniquement pour les formes stériles)

Selon l'ICH Q2, la validation d'une méthode analytique permet de vérifier :

- Sa spécificité : capacité de la méthode à différencier et quantifier le traceur en présence d'autres composants. Généralement, on vérifiera l'absence d'interférences apporter par d'autres composants du produit, le matériel de prélèvements, les matériaux à prélever...
- Ses limites de détection et de quantification : la limite de détection (LD) correspond à la plus petite quantité d'une substance que l'on peut détecter sans pouvoir la quantifier. Quant à la limite de quantification (LQ) c'est la plus petite quantité d'une substance que l'on peut quantifier.
- Sa linéarité : capacité de la méthode à obtenir, dans un intervalle donné, des résultats directement proportionnels à la concentration du traceur.
- Son exactitude : pourcentage obtenu entre la valeur trouvée et la valeur de référence.
- Sa fidélité : degré de dispersion des résultats ou capacité de la méthode à fournir les mêmes résultats pour une quantité de traceur identique.
- Sa robustesse : capacité de la méthode à ne pas être affectée par de faibles variations dans ses paramètres.

Sans cette étape, les résultats obtenus peuvent être remis en cause. De plus, en validation de nettoyage, il faut être particulièrement vigilant au fait que les limites de détection et de quantification doivent être adaptées. Ces limites devront être inférieures au critère d'acceptation. Si tel n'est pas le cas, la méthode analytique devra être optimisée. Si cela ne suffit pas, il faudra envisager d'autres moyens de réduire les risques, comme le recours à un équipement dédié. (23,33)

5. Définition des paramètres de validation de nettoyage

Une validation de nettoyage doit également tenir compte de différents paramètres tels que l'effet cumulatif lié à l'enchaînement des fabrications d'un produit. En effet, d'après le paragraphe 10.9 de l'annexe 15 des BPF « *en cas de fabrication par campagne, l'incidence sur la nettoyabilité à la fin de la campagne doit être envisagée et la durée maximale d'une campagne (en temps et/ou nombre de lots) doit servir de base pour la validation du nettoyage.* » Le **nombre de lots maximum** fabriqué au cours d'une campagne ainsi que sa **durée maximale** sont alors fixés et validés.

On parle de fabrication en campagne lorsque deux lots (ou plus) d'un même produit sont fabriqués successivement avec le même équipement. Cette méthode de production permet un gain de temps et de ressources puisque le nettoyage inter-lot peut être allégé par rapport au cas où il est effectué entre deux produits différents. Ces opérations de nettoyage allégées peuvent correspondre à un dépoussiérage ou un rinçage et ont pour but d'éviter l'accumulation de résidus et non pas de nettoyer les équipements au sens strict du terme (quantification de résidus en dessous des critères d'acceptation fixés).

De plus, le paragraphe 10.8 de l'annexe 15 des BPF exige de « *définir la durée maximale de l'état sale et de l'état propre dans le procédé de nettoyage* ». (4)

Il faut donc valider :

- **Le DHT (Dirty Hold Time)** qui correspond au temps de stockage sale de l'équipement c'est-à-dire la période entre son utilisation et son nettoyage. En d'autres termes, cela correspond à la durée pendant laquelle un équipement peut rester contaminé, par son utilisation, avant que le nettoyage ne soit effectué. En effet, un assèchement de la souillure, une humidification ou un développement bactérien peuvent intervenir dans le cas de temps de latence trop longs. L'efficacité du nettoyage à suivre en est alors directement affectée ;
- **Le CHT (Clean Hold Time)** ou temps de stockage propre c'est-à-dire le temps entre la fin du nettoyage et la prochaine production. Ce temps doit être validé afin de garantir que l'équipement reste propre et que les opérations de production suivantes peuvent être effectuées sans compromettre la qualité du produit fabriqué. En effet, en fonction des conditions de stockage dans la salle (température, humidité) et de la façon de stocker les équipements (à l'air libre ou protéger par des saches), il y a des risques de contamination particulière et microbiologique. Cette notion est particulièrement importante pour les sites de production qui voient leur activité interrompue lors des périodes, récurrentes, d'arrêt de l'usine. Un CHT suffisamment long permettra d'éviter d'effectuer un nouveau nettoyage avant d'utiliser l'équipement concerné. (16)

D. Exécution de la validation de nettoyage

Après la définition de la stratégie ainsi que la rédaction du protocole de validation, vient la réalisation des essais de validation (conformément au protocole).

Cependant, avant tout, il est important de comprendre le principe général de toute validation de nettoyage. Ainsi, en résumé, lors des essais de VN, on va rechercher une fraction représentative de la contamination résiduelle, du lot de produit B, par un prélèvement d'une surface représentative de l'équipement multiproduits. Après traitement de ce prélèvement, l'échantillon est dosé. Puis la contamination résiduelle est calculée et comparée au critère d'acceptation préalablement établi. Si la contamination est inférieure au critère d'acceptation lors des différents essais consécutifs de nettoyage, la méthode de nettoyage sera validée. (16)

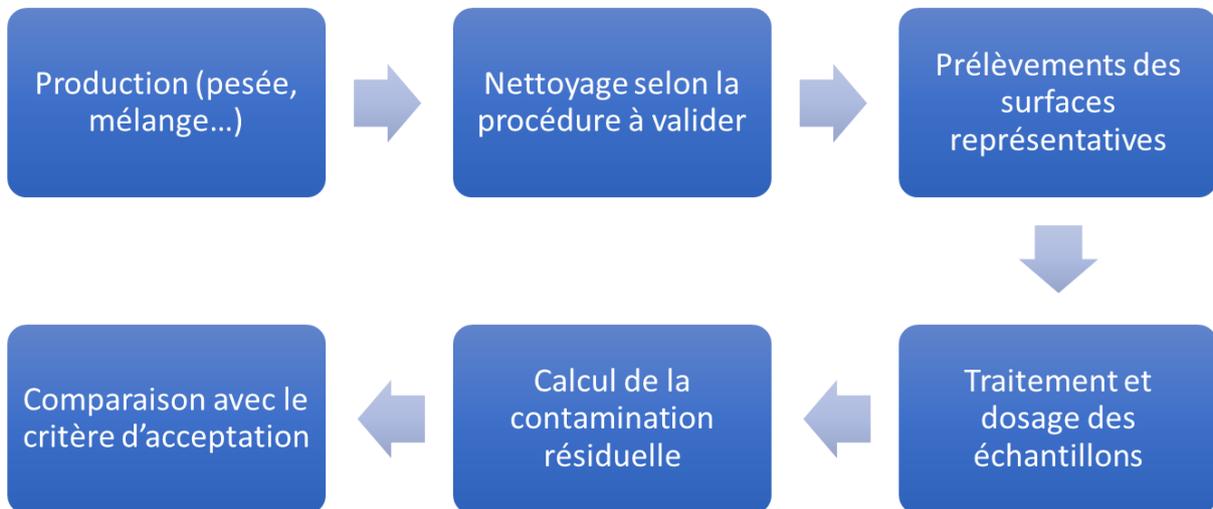


Figure 13 : Principe général de la validation de nettoyage

Comme dit précédemment, avant tout essai, un protocole de validation de nettoyage doit être rédigé et approuvé. Ce document reprend :

- L'objectif de cette validation de nettoyage ;
- Les responsabilités des différents acteurs pendant l'exercice de validation ;
- La liste des prérequis : locaux et équipements qualifiés, procédures de nettoyage approuvées, opérateurs formés aux procédures, plans de prélèvements approuvés ;

- La stratégie de validation de nettoyage : équipement et produit pire des cas, contaminants recherchés et critères d'acceptation, nombre d'essais, taille de campagne, holding times (DHT et CHT) ;
- Les méthodes de prélèvements et les points de prélèvements associés ;
- Les méthodes d'analyses associées ;
- Le planning prévisionnel de la validation.

Puis, vient le déroulement des essais avec la réalisation des opérations de nettoyage et des prélèvements qui sont transmis au laboratoire de contrôle qualité pour analyse. Le nombre d'essai de nettoyage à évaluer est déterminé au moyen d'une analyse de risque documentée. Bien qu'une évaluation de trois essais ait longtemps été la norme de l'industrie, l'analyse de risque peut aboutir à une recommandation avec un nombre différent. (23)

Les résultats analytiques sont ensuite transmis au service qui assure l'exploitation de ces résultats (généralement le service de Validation/Qualification). Celui-ci rédige un rapport de validation du nettoyage qui reprend l'ensemble des résultats des contrôles visuels, microbiologiques et physico-chimiques si applicable. Toutes ces données permettent de statuer sur l'état validé du nettoyage de l'équipement et sur les différents paramètres étudiés (holding times, nombre de jours de campagne...). Le rapport de validation du nettoyage reprend donc :

- L'ensemble des résultats ;
- Les paramètres de campagne validés ;
- Les éventuels incidents ayant eu lieu durant l'exercice de validation ;
- Une conclusion claire et synthétique de l'état validé des équipements concernés.

En cas d'échec de la validation de nettoyage, une nouvelle validation de nettoyage sera réalisée une fois que les causes de l'échec auront été identifiées et corrigées. Cela passe par la mise en place de CAPA qui sont des actions correctives et/ou préventives comme la modification de la méthode de nettoyage. (14)

E. Suivi de l'état validé du nettoyage

Pour démontrer un nettoyage robuste, des données suffisantes doivent être capturées via une surveillance et une vérification continue. On retrouve différents éléments clés dans la stratégie de maintien de l'état validé du nettoyage.

Tout d'abord, le monitoring qui permet d'identifier une potentielle dérive du procédé de nettoyage en effectuant des contrôles (visuels, prélèvements physico-chimiques...) périodiques sur les équipements après leur nettoyage. Des cartes de contrôles avec l'analyse de tendance des résultats peuvent être utilisées.

Ensuite, les revues périodiques qui permettent de vérifier si le procédé de nettoyage d'une installation reste sous contrôle et est en conformité par rapport aux réglementations et procédures en vigueur. Ces revues sont des checklists dans lesquelles diverses données sont vérifiées comme :

- L'absence de récurrence de déviations relatives au nettoyage ;
- L'absence de récurrence de contrôles non conformes ;
- La mise à jour des différentes matrices de calcul (produit WC...) ;
- La formation/habilitation des opérateurs effectuant le nettoyage...

Enfin, le contrôle des changements qui pourraient avoir une incidence sur les procédés de nettoyage est primordial. Parmi ces changements on retrouve ceux en lien avec :

- Le produit à nettoyer avec par exemple la modification de la formule du produit, de la taille de lot ou encore l'introduction d'un nouveau produit ;
- L'équipement comme le changement d'une pièce ou de tout l'équipement ;
- Le matériel et les agents de nettoyage (modification de la formule du détergent...) ;
- La méthode de nettoyage avec par exemple l'ajout ou la modification d'une étape ;
- Les méthodes de prélèvements et les méthodes analytiques (modification de la méthode...).

L'analyse de l'impact d'un tel changement permet de déterminer s'il est nécessaire ou non de revalider le nettoyage. (27)

IV. Exemple d'application : optimisation d'une stratégie de validation via le calcul de nouveaux critères d'acceptation physico-chimiques

A. Contexte et présentation de la stratégie actuelle du site

1. Présentation de l'entreprise et de ses activités

Cet exemple d'application a été réalisé chez un sous-traitant pharmaceutique ou CDMO (Contract Development Manufacturing Organizations) qui possède un site spécialisé dans la fabrication de formes solides. En 2023, le site rassemble environ 200 collaborateurs répartis dans différents secteurs (production, contrôle qualité, assurance qualité, maintenance...). Il dispose d'une unité de production et d'un centre de stockage et de distribution.

L'unité de production comprend 2 zones principales : la production et le conditionnement. Au sein de la zone de production, diverses technologies (granulation humide ou sèche, pelliculage...) permettent de fabriquer les formes suivantes :

- Gélules (Taille 0 à 4 avec poudres ou micro-grains) ;
- Comprimés nus, pelliculés ou micro-comprimés (ronds, oblongs, sécables) ;
- Poudres.

La zone de conditionnement quant à elle rassemble 6 lignes de production permettant le conditionnement des produits en :

- Blisters (PVC/aluminium, aluminium avec sécurité enfants...) ;
- Piluliers (bouchons avec dessiccant, bouchons avec sécurité enfants...) ;
- Vrac (conditionnement en sachets PE dans des fûts métallos-carton ou fûts plastiques).

Parmi les activités du site on retrouve aussi du transfert industriel, du transfert analytique, du contrôle qualité en laboratoire ou encore divers services logistiques.

Le site fournit plus de 15 clients différents et leurs produits sont présents sur plus de 80 marchés internationaux différents. Ces produits sont fabriqués à partir d'une quinzaine de principes actifs.

2. Stratégie de la VN et anciens critères d'acceptation du site

Le logigramme ci-dessous décrit le processus de validation des procédés de nettoyage du site :

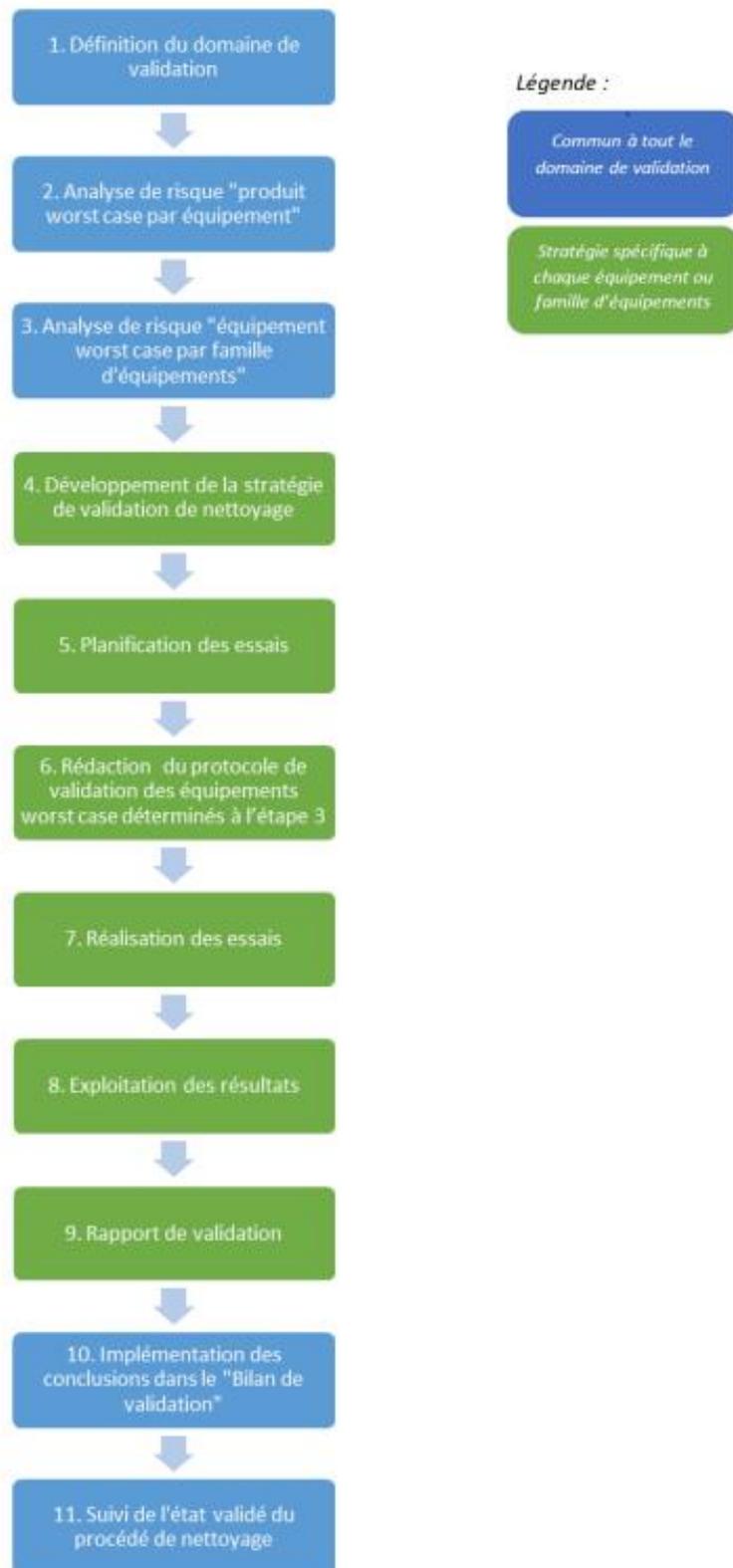


Figure 14 : Processus de validation de nettoyage du site

a) *Ancienne approche : calcul de LRA*

Avant son optimisation, la stratégie du site était de calculer à chaque fois la LRA (en mg) selon deux façons : avec la DTmin et avec la PDE. La valeur la plus restrictive servait de critère d'acceptation pour les tests de validation de nettoyage. Les formules utilisées étaient les suivantes :

$$LRA_{PDE} = \frac{T_{min} \times PDE}{D_{max}} \quad LRA_{DTmin} = \frac{T_{min} \times DTmin}{1000 \times D_{max}}$$

- PDE (mg/j) : Permitted Daily Exposure (exposition journalière admissible) du produit A
- DTmin (mg) : dose thérapeutique minimale du produit A (en mg de principe actif)
- Tmin (mg) : taille de lot validé la plus petite du produit B
- 1000 (dénominateur) : calcul du millième de la DTmin
- Dmax (mg/j) : dose maximale journalière du produit B

D'après les BPE, « *les critères d'acceptation doivent considérer l'effet cumulatif potentiel des différents éléments des équipements utilisés dans le train d'équipements du procédé.* » De ce fait, la stratégie est basée sur des critères en quantité de résidus, **exprimés en mg et calculés pour un train d'équipements global**. Ce train d'équipements global correspond à l'ensemble des équipements utilisés pour la production d'un produit. Par exemple, pour un comprimé cela comprend les équipements allant des pelles jusqu'à la ligne de conditionnement primaire. Le conditionnement secondaire (mise en boîte des blisters ou des flacons) n'est pas concerné puisque que le produit n'est pas en contact avec les pièces de l'équipement donc il n'y a pas de risque de contamination croisée. Avec cette stratégie il n'existe donc pas de critère d'acceptation pour tous les équipements du site mais plusieurs critères spécifiques à chaque validation de nettoyage (et son domaine).

Par la suite, le critère d'acceptation calculé est comparé à la quantité de résidus totale (en mg) retrouvée sur le train d'équipement global.

b) *Ancienne approche : détermination du résidu total avec utilisation des coefficients multiplicateurs*

Pour ce faire, pour chaque équipement (ou famille d'équipements) multiproduits il faut identifier un principe actif pire des cas. Ensuite, pour chacun d'eux, toutes les pièces qui sont en contact direct avec le produit sont prélevées par essuyage. Ces différents points de prélèvements pour la recherche de traces de principe actif sont listés et décrits dans une procédure. La surface totale du train d'équipement n'est pas systématiquement prélevée. Les calculs de résidus sont alors basés sur un coefficient multiplicateur à partir d'une surface de référence. Ce coefficient multiplicateur (CM) correspond au rapport entre la surface de la pièce essuyée et la surface totale de la pièce.

$$CM = \frac{\text{surface totale de la pièce essuyée}}{\text{surface prélevée}}$$

Le CM est utilisé lorsque la pièce d'un équipement ne peut pas être prélevée entièrement : accessibilité d'une seule partie d'une pièce, surface importante... Les points de prélèvements pris en exemple dans le tableau ci-dessous montrent l'utilisation de différents CM.

Tableau 8 : Exemple de prélèvements réalisés sur un granulateur

Point de prélèvement		Description de la zone essuyée	CM
Vanne papillon du cône		La surface totale de la vanne est essuyée. Détermination du CM : $1/1 = 1$	X 1
Cuve et hublot		La moitié (0,5) de la surface intérieure de la cuve et du hublot est essuyée. Détermination du CM : $1/0,5 = 2$	X 2
Plaque à gradient		La moitié (0,5) de la surface d'une face de la plaque à gradient est essuyée. <i>Remarque : les 2 faces de la plaque entre en contact avec le produit.</i> Détermination du CM : $(1/0,5) \times 2 = 4$	X 4

Le coefficient multiplicateur permet donc d'extrapoler la quantité résiduelle de contaminant qui se trouve sur la surface totale de la pièce. Ainsi, dans le cas d'un essuyage partiel d'une pièce, la quantité de résidu du principe actif (en mg) retrouvée dans le prélèvement est multipliée par le CM. La quantité de résidu trouvée doit également tenir compte du rendement de recouvrement spécifique au matériau de la pièce prélevée.

$$\begin{aligned} & \text{Taux de recouvrement (\%)} \\ &= 100 \times \frac{\text{Quantité de résidu retrouvée après échantillonnage (\mu\text{g})}}{\text{Quantité de résidu déposée (\mu\text{g})}} \end{aligned}$$

Le calcul pour évaluer le résidu réel d'un prélèvement est donc le suivant :

$$\begin{aligned} & \text{Résidu réel du prélèvement (mg)} \\ &= \frac{\text{Résidu retrouvé sur le prélèvement (mg)} \times \text{CM} \times 100}{\text{Taux de recouvrement du matériau (\%)}} \end{aligned}$$

La somme des résidus de tous les prélèvements d'un équipement permet d'obtenir la quantité totale résiduelle de l'équipement. La somme des quantités totales résiduelles de tous les équipements d'un flux de fabrication d'un produit constitue le résidu total du train d'équipement de ce produit qui est comparé au critère d'acceptation.

Les limites de cette stratégie sont donc qu'on ne tient ni compte de la surface réelle des équipements (en cm²) ni du fait que certains équipements se salissent plus que d'autres dans tout un procédé de fabrication. Autrement dit, le fait de ne pas exprimer les critères d'acceptation et les résidus à comparer en quantité par cm² ne permet pas d'établir des spécifications par équipement ou même par point de prélèvement.

Néanmoins, cette approche a été présentée depuis des années en audit et est considérée acceptable mais atypique. Afin de rejoindre une approche plus conventionnelle, l'optimisation de la stratégie consiste à fixer un critère d'acceptation exprimé **en quantité de résidus par surface (en μg/cm²) pour chaque train d'équipements partagés entre 2 produits** et de le comparer au résidu total de chaque équipement.

B. Optimisation de la stratégie de calcul des critères d'acceptation

En 2020, lors d'une inspection de l'ANSM sur le site, l'écart suivant a été relevé ; « l'approche de la surface totale d'un train d'équipement est basée sur un coefficient multiplicateur à partir d'une surface de référence et non par une estimation de la surface réelle sans qu'un rationnel n'ait pu être présenté pour en prouver l'équivalence ». Il a donc été décidé d'intégrer la surface réelle de chaque train d'équipement partagé entre 2 produits au calcul de LRA. En d'autres termes, cela revient à mesurer les surfaces en contact produit direct de chacun des équipements multiproduits du site.

1. Nouvelle approche : calcul de LRA

Les nouveaux calculs de Limites Résiduelles Acceptables qui prennent en compte la surface réelle de l'équipement sont présentés ci-dessous :

$$\text{LRA DTmin (en } \mu\text{g/cm}^2\text{)} = \frac{\text{DTmin X Tmin}}{1000 \text{ X Dmax X Surface TE}} \text{ X1000}$$

$$\text{LRA PDE (en } \mu\text{g/cm}^2\text{)} = \frac{\text{PDE X Tmin}}{\text{Dmax X Surface TE}} \text{ X1000}$$

- DTmin (mg) : dose thérapeutique minimale du produit A (en mg de principe actif)
- PDE (mg/j) : Permitted Daily Exposure (exposition journalière admissible) du produit A
- Tmin (mg) : taille de lot validé la plus petite du produit B
- 1000 (dénominateur) : calcul du millième de la DTmin
- Dmax (mg/j) : dose maximale journalière du produit B
- Surface TE (cm²) : surface maximale du train d'équipements partagés entre le produit A et le produit B
- 1000 (numérateur) : facteur permettant de convertir les unités de mg à µg

Un train d'équipement partagé correspond à l'ensemble des surfaces en contact produit qui sont partagées, entre le produit contaminé (produit B) et le produit contaminant (produit A), depuis la pesée des matières premières jusqu'au conditionnement primaire. Par exemple, sur la figure ci-dessous, le train d'équipements partagés comprend le conteneur 1000L et la ligne pilulier, soit une surface partagée entre les deux produits de 110 000 cm².

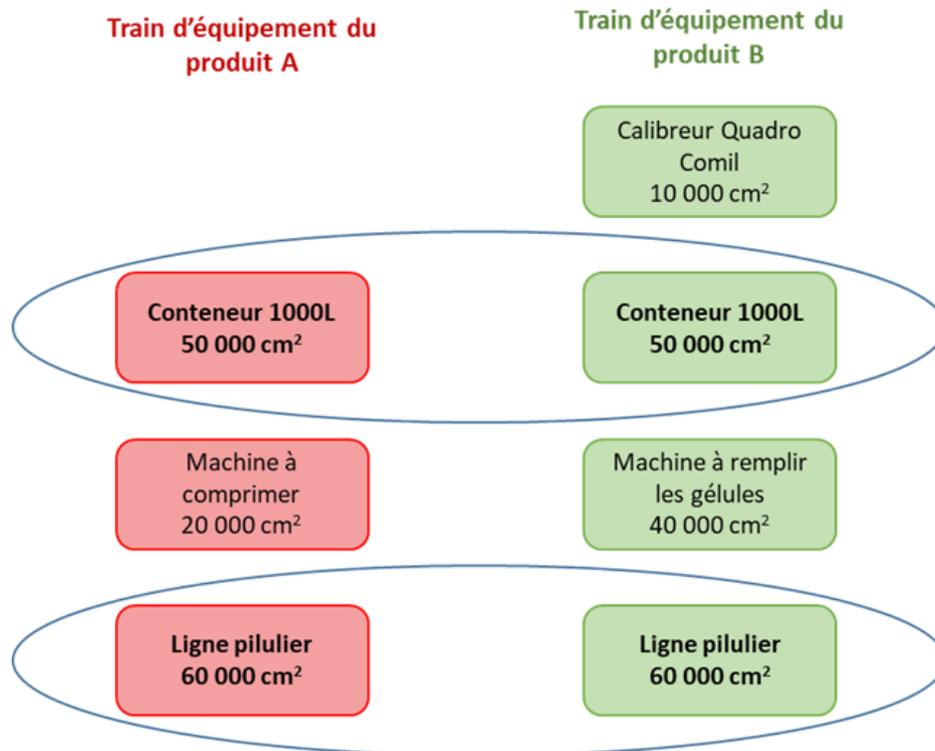


Figure 15 : Exemple d'un train d'équipements partagés entre un produit A et un produit B

2. Nouvelle approche : détermination du résidu total d'un équipement par unité de surface

Avec cette nouvelle approche, la méthode de prélèvement reste la même mais les calculs pour déterminer la contamination réelle de la surface prélevée diffèrent. En effet, grâce à la prise en compte des surfaces en cm² des équipements prélevés il n'est plus nécessaire d'utiliser des coefficients multiplicateurs. Ainsi, afin d'estimer le résidu réel pour chaque point de prélèvement, on réalisera le calcul suivant :

$$\text{Résidu réel du prélèvement } (\mu\text{g}) = \frac{\text{Résidu retrouvé sur le prélèvement } (\mu\text{g}) \times 100}{\text{Taux de recouvrement du matériau } (\%)}$$

Après avoir effectué la somme des résidus pour chaque prélèvement, on effectuera le calcul suivant :

$$\begin{aligned} & \text{Résidu total de l'équipement } (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \\ & = \frac{\text{Quantité totale résiduelle de l'équipement } (\mu\text{g})}{\text{Surface totale prélevée } (\text{cm}^2)} \end{aligned}$$

Ainsi, cette nouvelle approche permet d'être plus précis et représentatif puisque l'on compare le critère d'acceptation au résidu de chaque équipement et non plus au train d'équipements global d'un produit.

3. Calcul des surfaces en contact produit des équipements

Pour le calcul de ces nouveaux critères, la première étape était donc de recenser tous les équipements du site et plus particulièrement ceux qui sont non dédiés à un produit. La matrice « équipements flux produits » (voir tableau 2) a servi de base pour recueillir ces données. Au total, 79 équipements ont été identifiés, dont 49 équipements multiproduits. Le calcul des surfaces a donc été ciblé sur ces 49 équipements.

Pour le calcul des surfaces réelles de chaque équipement, les procédures contenant les points de prélèvements physico-chimiques ont servi de référence car on y retrouve toutes les pièces en contact produit direct. Pour la détermination des surfaces, dans certains cas, le fournisseur de l'équipement fournissait une liste des pièces en contact direct avec le produit et leurs dimensions (généralement le cas pour les équipements les plus récents). Le cas échéant, d'autres documents du fournisseur tel que des plans de l'équipement et des pièces pouvaient être utilisés. Mais dans la plupart des cas, il a fallu effectuer des mesures manuelles, directement sur l'équipement concerné, à l'aide d'outils calibrés comme un réglet ou un mètre à ruban.

Une fois les dimensions nécessaires récupérées, elles ont été saisies dans un fichier Excel. Ce fichier de calcul a été créé pour chaque équipement et il comprend systématiquement 3 onglets (voir exemple en annexes 1-3) :

1. L'onglet « plan » : tableau correspondant aux pièces en contact avec le produit : liste, photo ;
2. L'onglet « synthèse » : tableau de synthèse reprenant les surfaces de chaque pièce et la surface totale de l'équipement ;
3. L'onglet « calcul » : tableau avec tous les détails des calculs notamment la saisie des dimensions mesurées et les formules de calcul pour chaque surface.

Dans le cas des mesures manuelles, puisque les équipements ont des formes complexes chaque pièce a été assimilée à une ou plusieurs formes géométriques simples (rectangle, cylindre...) afin de simplifier le calcul de la surface. Les formules utilisées pour ces calculs de surface ont été vérifiées par le service Assurance Qualité Technique (AQT), qui est le service responsable des activités de VN sur le site.

L'ensemble des données introduites dans le fichier doivent être vérifiées par une personne du service AQT. Il doit également être daté, signé (initiales du vérificateur) et verrouillé par un mot de passe. Tous ces fichiers sont enregistrés dans la base de données du service AQT. Cet espace sécurisé est accessible uniquement par les membres du service.

4. Calcul des surfaces partagées et LRA : matrice croisée

Après avoir déterminé toutes les surfaces des équipements multiproduits, la seconde étape a consisté à remplir des matrices croisées reprenant toutes les données nécessaires pour le calcul des nouveaux critères d'acceptation. Un manuel utilisateur a été rédigé afin de permettre au personnel se servant de ces données d'utiliser et de comprendre le fonctionnement de cette matrice.

a) Calcul des surfaces de trains d'équipements partagés

Ainsi, les surfaces en cm² des équipements multiproduits ont été ajoutés dans une nouvelle colonne de la matrice « équipements flux produits » du site. Ces valeurs ont ensuite servi de base pour une autre matrice croisée dont l'objectif est d'effectuer tous les croisements possibles entre les produits fabriqués sur le site et donc de calculer toutes les surfaces de train d'équipements partagés possibles entre 2 produits (voir annexe 4). Le tableau suivant présente le principe de cette matrice croisée :

Tableau 9 : Matrice croisée pour le calcul de toutes les Surfaces TE

	Produit B (contaminé)			
Produit A (contaminant)	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4
Produit 1	NA*	Surface TE P2&1	Surface TE P3&1	Surface TE P4&1
Produit 2	Surface TE P1&2	NA*	Surface TE P3&2	Surface TE P4&2
Produit 3	Surface TE P1&3	Surface TE P2&3	NA*	Surface TE P4&3
Produit 4	Surface TE P1&4	Surface TE P2&4	Surface TE P3&4	NA*

*NA = Non Applicable (même produit)

b) Calcul des LRA DTmin et LRA PDE

Ensuite, dans le même onglet que la matrice précédente, 2 autres matrices croisées reprenant les paramètres nécessaires aux calculs de LRA sont utilisées, une pour le calcul des LRA PDE et une autre pour ceux des LRA DTmin. Dans ces matrices, pour chaque produit fabriqué sur le site, on retrouve sa PDE ou sa DTmin, sa Tmin, sa Dmax et les références des documents utilisés. L'objectif étant de calculer les LRA en utilisant les nouvelles formules, décrites précédemment, pour chaque croisement possible.

Ainsi pour les calculs de LRA : la PDE ou la DTmin retenue est celle du produit contaminant A. En revanche, la taille de lot minimale et la Dmax sont celles du produit contaminé B. Le train d'équipement quant à lui correspond à la surface maximale partagée entre ces deux produits.

Tableau 10 : Données d'entrée pour les calculs de LRA

	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4
Tmin (mg) [Produit B]	Tmin ₁	Tmin ₂	Tmin ₃	Tmin ₄
Dmax (mg) [Produit B]	Dmax ₁	Dmax ₂	Dmax ₃	Dmax ₄
PDE (mg/j) [Produit A]	PDE ₁	PDE ₂	PDE ₃	PDE ₄

Tableau 11 : Matrice croisée pour le calcul des LRA PDE

	Produit 1	Produit 2	Produit 3	Produit 4
Produit 1	NA*	LRA PDE _{P2/P1}	LRA PDE _{P3/P1}	LRA PDE _{P4/P1}
Produit 2	LRA PDE _{P1/P2}	NA*	LRA PDE _{P3/P2}	LRA PDE _{P4/P2}
Produit 3	LRA PDE _{P1/P3}	LRA PDE _{P2/P3}	NA*	LRA PDE _{P4/P3}
Produit 4	LRA PDE _{P1/P4}	LRA PDE _{P2/P4}	LRA PDE _{P3/P4}	NA*

*NA = Non Applicable (même produit)

Les tableaux 10 et 11 illustrent le fonctionnement de la matrice croisée pour le calcul de toutes les LRA PDE. Celle pour le calcul des LRA DTmin suit le même principe à la différence que dans les données d'entrée on retrouve la DTmin du produit A et non sa PDE.

Sur le site, on observe que la LRA PDE est toujours plus élevée que celle calculée avec l'approche DTmin (voir annexe 5 et 6). Ainsi, l'étape suivante a consisté à regarder dans la réglementation et à se renseigner sur les pratiques industrielles (articles, thèses, avis d'experts) concernant l'intégration de la LRA PDE dans la stratégie de validation d'un site sans devenir moins restrictif.

5. Détermination du critère d'acceptation

a) *Point réglementaire : comparaison des différentes approches*

Ces dernières années, l'utilisation d'approches fondées sur la santé a été jugée supérieure aux méthodes historiques utilisées par l'industrie telles que le "visuellement propre", le 10 ppm, ou une fraction de la DL50 ou de la DTmin. Ainsi, d'après la guideline de l'EMA, l'approche avec la PDE est préférable car elle prend en compte l'ensemble des données pharmacologiques et toxicologiques pour le produit chimique en question. De plus, ces valeurs peuvent également être utilisées dans le cadre d'une évaluation permettant de déterminer s'il est nécessaire de dédier des installations de production à certains produits. (21,24)

Toujours d'après l'EMA, l'utilisation d'autres approches pour déterminer les limites d'exposition basées sur la santé peut être considérée comme acceptable si elle est justifiée de manière adéquate et scientifique. Par exemple, dans le cas où la PDE n'est pas disponible tel un médicament en cours de développement, un calcul basé sur le Threshold of Toxicological Concern (TTC ou seuil de préoccupation toxicologique) peut être justifié. Ce concept se base sur la structure chimique de la substance en utilisant une large base de données qui regroupe des composés représentatifs et des données de toxicité. Ainsi, en se basant sur ces données, des valeurs TTC sont établies pour des substances qui présentent une substance chimique et une probabilité de toxicité similaires. (34)

Le tableau ci-dessous compare les différents avantages et inconvénients des principales approches de calcul de LRA retrouvées en entreprise.

Tableau 12 : Comparaison des différentes approches de calcul de LRA (34)

Différentes approches	Avantages	Inconvénients
Visuellement propre et 10 ppm	Rapides, faciles à mettre en œuvre et à vérifier.	Ces limites arbitraires ne sont pas fondées sur la santé du patient (aucun lien avec la dose administrée) et donc ne permettent sûrement pas de garantir sa sécurité.

<p>1/1000^{ème} de la dose thérapeutique (DTmin)</p>	<p>Relativement facile à mettre en œuvre pour les produits commercialisés puisque la dose thérapeutique et la posologie sont disponibles dans la notice.</p> <p>Basée sur la santé car en général la valeur par défaut d'1/1000^{ème} de la DTmin est largement protectrice.</p> <p>En effet la DTmin est beaucoup plus basse que la dose où apparaissent les effets indésirables (pas le cas pour les médicaments à marge thérapeutique étroite).</p>	<p>Pour les médicaments en essais cliniques, la DTmin peut varier.</p> <p>La dose thérapeutique est développée pour des patients avec des maladies spécifiques (balance bénéfice/risque). Ce qui implique parfois une sous-estimation du risque pris lors d'une contamination croisée avec des effets hors cible.</p> <p>La DTmin peut varier en fonction des indications thérapeutiques.</p>
<p>Toxicologique avec la DL50</p>	<p>Relativement facile à calculer pour les anciens produits.</p> <p>Prend en compte la toxicité aiguë de la molécule sur le patient donc peut correspondre à une limite partiellement basée sur la santé.</p>	<p>Les produits récents n'ont pas tous une DL50 connue puisque la réglementation tend à minimiser l'utilisation des animaux dans les essais pré-cliniques.</p> <p>L'utilisation d'un effet tel que la mortalité animale a peu de pertinence vis à vis des effets toxicologiques et pharmacologiques, chez les humains, observés à des doses beaucoup plus faibles. Elle est également problématique pour l'extrapolation à différentes voies d'exposition et pour les expositions chroniques. En effet, les données liées à la toxicité chronique de la molécule ne sont pas prises en compte.</p>

<p>Basée sur la santé avec la PDE</p>	<p>Prend en compte de nombreuses données liées à la substance et ses effets sur la santé du patient comme sa toxicité à des doses répétées, sa génotoxicité, sa reprotoxicité, sa pharmacologie et ses effets locaux.</p>	<p>Les valeurs de PDE doivent être déterminées par des personnes qualifiées (toxicologues...). La méthode de calcul et les données utilisées doivent être documentées (détermination des effets critiques, des facteurs de sécurité...).</p> <p>La valeur de PDE peut varier si de nouvelles données sont disponibles il faut donc la réévaluer périodiquement.</p> <p>Cette approche nécessite des données issues des essais pré-cliniques et cliniques, il faut donc utiliser des approches alternatives quand ces données ne sont pas disponibles.</p>
---------------------------------------	---	---

Un des aspects les plus fréquents rencontrés sur les sites, lors de l'implémentation de l'approche PDE, est la différence de valeurs obtenues entre les différentes approches. Et puisque l'approche PDE est jugée être la plus précise scientifiquement, il est important de calculer les LRA avec cette méthode. En effet, si l'on obtient des valeurs plus faibles avec les méthodes historiques alors on peut estimer que leur utilisation est plus que sécuritaire vis-à-vis de la santé du patient mais qu'elle pourrait conduire à des mesures restrictives coûteuses et inutiles pour l'entreprise. Par exemple, le fait de dédier un équipement à un seul produit ou le fait d'utiliser des méthodes analytiques spécifiques pour détecter de très faibles résidus. A l'inverse, dans les rares cas où les valeurs obtenues avec ces anciennes approches sont plus élevées qu'avec la PDE, leur utilisation peut entraîner un risque pour la sécurité des patients.

Le tableau suivant (Tableau 13), issu des travaux de EC Faria et al, compare les valeurs de PDE avec les valeurs des fractions de DTmin et de la DL50. Ces paramètres sont utilisés comme point de départ dans diverses approches pour le calcul de LRA. Dans cet exercice, les données sont limitées à 19 principes actifs mais ces médicaments couvrent une grande variété de classes thérapeutiques. (34)

De plus, dans ce tableau le terme ADE (Acceptable Daily Exposure) fait référence à la PDE (Permitted Daily Exposure). En effet, même si historiquement certains groupes ont préféré utiliser un terme ou l'autre entraînant parfois de la confusion, selon l'EMA, l'ADE et la PDE sont synonymes. (35)

Tableau 13 : Comparaison des valeurs de LRA obtenues avec différentes approches (34)

API/Compound class	Health-based ADE ^a TD/1000 (µg/day)	LD ₅₀ /200,000	Largest default vs ADE ratio
Androgen synthesis inhibitor (anti-cancer)	400	50 (8x-1)	120 (3x-1) 8x-1
Androgen synthesis inhibitor (urological)	0.3	0.5 (2x-1)	10 (33x-1) 33x-1
Growth factor receptor inhibitor (anti-cancer)	10	0.4 (25x-1)	300 (30x-1) 30x-1
Enzyme inhibitor (non-genotoxic) (anti-cancer)	1100	1250 (1x)	10 (110x-1) 110x-1
Enzyme inhibitor (threshold-genotoxic) (anti-cancer)	0.3	0.8 (3x-1)	0.03 (10x-1) 10x-1
Fluoroquinolone (anti-bacterial)	1800	25-75 (72-24x-1)	450 (4x-1) 72x-1
Nucleoside analogue (anti-viral)	4500	100 (45x-1)	10 (450x-1) 450x-1
Viral enzyme inhibitor (anti-viral)	2000	20 (100x-1)	10 (200x-1) 200x-1
mu-opioid receptor antagonist (laxative for opioid-induced constipation)	50	1.2 (42x-1)	150 (3x-1) 42x-1
Opioid analgesic (pain management)	2	0.03-0.45 (67-4x-1)	13 (7X) 67x-1
Calcium channel blocker (anti-migraine, anti-histamine, anti-convulsive, vertigo)	20	1-2 (20-10x-1)	95 (5x-1) 20x-1
Acetylcholinesterase inhibitor (dementia)	50	1.6 (31x-1)	3 (17x-1) 31x-1
Dopaminergic inverse agonist (schizophrenia and acute psychosis)	2	0.2-2 (10-1x-1)	27-38 (14-19x-1) 19x-1
Benzoxazole derivative (schizophrenia)	40	1.2 (33x-1)	20 (2x-1) 33x-1
Serotonin agonist (anti-migraine)	12	6 (2x-1)	8 (1.5x-1) 2x-1
Selective serotonin re-uptake inhibitor, (anti-dépressant)	400	13 (31x-1)	2 (200x-1) 200x-1
Inhaled beta agonist	10	0.042 (238x-1)	5 (2x-1) 238x-1
Inhaled glucocorticoid	10	0.09 (111x-1)	5 (2x-1) 111x-1
Beta blocker (cardiovascular)	200	6 (33x-1)	40 (5x-1) 33x-1

^a Health-based ADEs calculated per EMA Guideline (EMA, 2014).

Ainsi, dans la majorité des cas, les approches historiques ont des valeurs plus basses et donc plus restrictives que celle de la PDE. Il existe tout de même quelque cas où la valeur de PDE est plus faible d'où l'importance de cette nouvelle approche. De plus, a priori il n'est pas possible d'estimer la dangerosité ou la toxicité des principes actifs uniquement en fonction de leur classe thérapeutique. En effet, les substances ayant un niveau de toxicité élevé (valeur de PDE inférieure ou égale à 10 µg/j) ne correspondent pas nécessairement aux groupes attendus comme les hormones ou les agents cytotoxiques. (36)

Il est donc effectivement pertinent d'effectuer une évaluation toxicologique de chaque substance active en calculant sa valeur de PDE. Puis de se servir de cette valeur pour établir des limites de contamination résiduelle acceptables et opposables en cas d'inspection.

Enfin, bien que cette approche basée sur la PDE soit un progrès, une communication et une harmonisation plus poussées pour la mise en œuvre d'une stratégie de contrôles des validations des procédés de nettoyage qui répondent aux besoins réglementaires sont nécessaires. Cela pourrait être facilitée par une éventuelle collaboration entre les différents fabricants de produits pharmaceutiques ou la mise à jour des BPF. En effet, ces dernières ne sont pas toujours très claires vis-à-vis de la mise en place d'un programme qui réponde aux diverses attentes en étant acceptable et atteignable. (35)

Pour pallier en partie cela, en 2018, l'EMA a publié une série de questions et de réponses (Q&A) afin d'éclaircir certains points par rapport à l'implémentation de sa ligne directrice qui concerne la définition des seuils d'exposition basés sur la santé et qui a été publié en 2015.

b) Point réglementaire : seuil de sécurité

A la question 6 du document Q&A, qui est « Comment établir les limites pour le nettoyage ? », voici ci-dessous, la réponse de l'EMA.

“Although the EMA guideline [...] may be used to justify cleaning limits (as per Introduction paragraph 3), it is not intended to be used to set cleaning limits at the level of the calculated HBEL. For existing products, manufacturer’s historically used cleaning limits should be retained and can be considered alert limits provided that when taking cleaning process capability into account, they provide sufficient assurance that excursions above the HBEL will be prevented. A similar process should be adopted when establishing cleaning alert levels for products introduced into a facility for the first-time. Results above the alert cleaning limit should trigger an investigation and, where appropriate, corrective action to bring the cleaning process performance within the alert cleaning limits. Repeated excursions above the alert cleaning limit will not be considered acceptable where these indicate that the cleaning method is not in control. Recognised appropriate statistical methods may be used to determine whether the cleaning process is in control or not.” (25)

Ainsi, selon les recommandations de l'EMA, il n'est pas attendu de fixer les LRA au niveau de la PDE mais plutôt de les justifier en établissant un niveau de contrôle suffisant pour la maîtrise du procédé de nettoyage. Ce niveau de contrôle doit être défini en fonction de la marge de sécurité obtenue entre les performances du procédé de nettoyage et la limite calculée avec la PDE.

En pratique, les limites de contrôles peuvent être définies selon différentes méthodes (27) :

- Des méthodes statistiques, par exemple des limites de contrôles 3σ , mais cela nécessite d'avoir des données récentes à exploiter
- Ou en attendant d'avoir suffisamment de données on peut utiliser :
 - L'approche "historique" du site pour les anciens produits déjà validés. Ainsi sur ce site, il s'agirait de la méthode prenant en compte la DTmin.
 - Pour les nouveaux produits, de façon arbitraire tout en assurant une marge de sécurité "raisonnable". Par exemple, la méthode de l'ICH Q3D utilisant une limite fixée à 30% du LRA PDE.

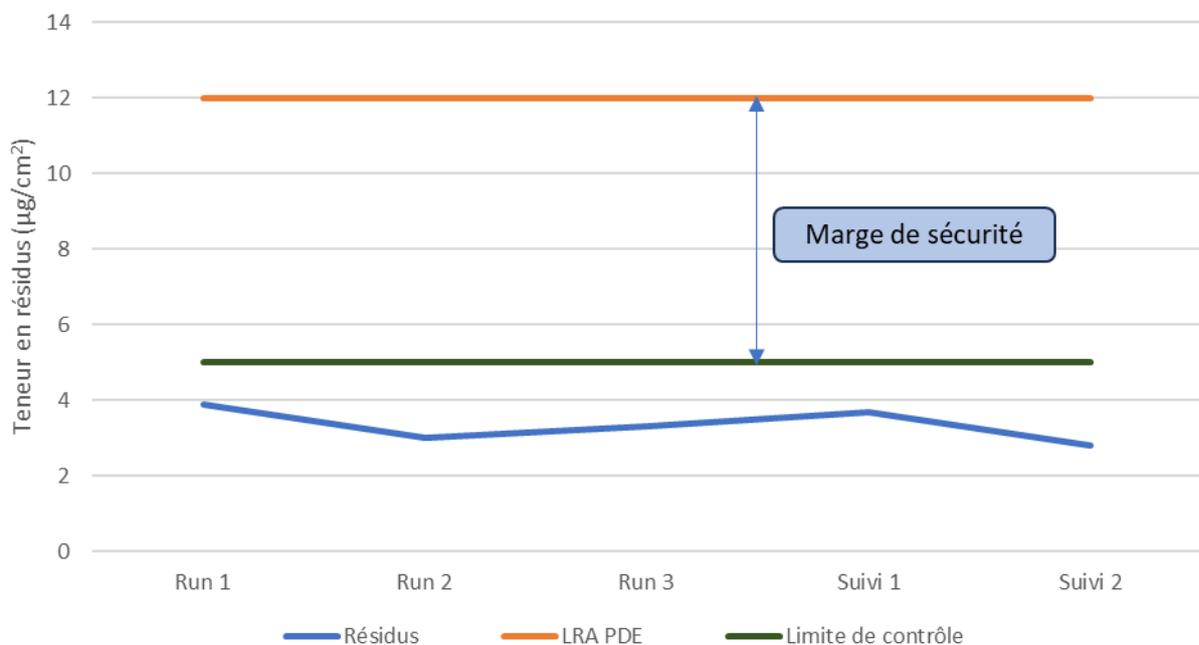


Figure 16 : Exemple d'une carte de contrôle du processus de nettoyage

De plus, le dépassement de ces limites de contrôles doit déclencher des investigations et des actions correctives. D'après le paragraphe 10.14 de l'annexe 15 des BPF, « *en cas d'inefficacité ou d'inadéquation d'un procédé de nettoyage pour un équipement donné, un équipement dédié ou d'autres mesures appropriées doivent être utilisés pour chaque produit* ». Les actions correctives peuvent donc se traduire par l'amélioration des performances du procédé de nettoyage concerné (temps de nettoyage plus long, ajout d'un détergent...) ou encore l'utilisation d'équipement dédié. Ces mesures doivent permettre de ramener les performances du processus de nettoyage en dessous de la limite de contrôle et donc prévenir le risque d'obtenir un résultat au-dessus de la LRA PDE. En suivant ces recommandations, on voit donc tout l'intérêt de la mise en place de carte de contrôle permettant de maîtriser le processus de nettoyage.

c) Stratégie retenue pour le site

Après avoir revu tous ses aspects réglementaires et avoir concerté divers experts (consultants, autres entreprises...) dans le domaine de la validation de nettoyage, il a été décidé d'adopter la stratégie du worst case pour la détermination du critère d'acceptation physico-chimique pour tous les produits du site.

Autrement dit, afin de minimiser au maximum les risques de contamination croisée, la stratégie du choix du critère d'acceptation consiste à identifier le pire des cas c'est-à-dire la valeur de LRA la plus restrictive et donc d'avoir un critère d'acceptation individuel.

Pour rappel, grâce aux matrices croisées (voir annexe 5 et 6), les LRA sont calculées pour tous les croisements possibles entre 2 produits sur le site via l'approche avec la DTmin et celle avec la PDE. Ainsi, 2 valeurs de LRA worst case ont été identifiées :

- La LRA DTmin worst case : **5,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$**
- La LRA PDE worst case : **18,1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$**

Les 2 valeurs obtenues sont comparées et la plus faible est utilisée comme critère d'acceptation en validation de nettoyage pour tous les équipements de fabrication et de conditionnement du site.

Avec cette stratégie, on retrouve donc 2 cas possibles :

- **Si la LRA DTmin WC est inférieure à la LRA PDE WC** : alors le critère d'acceptation est la LRA DTmin WC. C'est donc la configuration actuelle pour tous les produits du site avec un critère d'acceptation fixé à $5,6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.
- **Si la LRA DTmin WC est supérieure à la LRA PDE WC** : alors le critère d'acceptation est la LRA PDE WC. Cependant, ce cas n'a jamais été rencontré sur le site mais s'il se présente la toxicité du produit fabriqué et la nécessité de dédier les équipements sera étudiée.

L'extrait de la matrice présentée en annexe 6, montrent un cas particulier : il s'agit du croisement entre 2 sortes de gélules et dont la LRA correspondante est de **$2,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$** . Différents paramètres du calcul de LRA entraînent l'obtention d'une valeur peu élevée notamment la taille de lot réduite de 60kg pour la fabrication du produit contaminé et la surface partagée très faible puisqu'ils ne partagent qu'un seul équipement en commun (la ligne de conditionnement pour les piluliers). Ainsi, puisque ces deux produits n'ont qu'un seul équipement en commun, il a été décidé que la LRA calculée avec ces deux flux produits ne serait appliquée que pour les prélèvements de recherche de traces de principe actif de la ligne de conditionnement pour les piluliers.

Cette nouvelle stratégie répond donc aux exigences des BPF tout en assurant la sécurité du patient. En effet, la prise en compte de la toxicologie des produits tout en faisant le choix de prendre comme critère d'acceptation la LRA DTmin WC, qui est au moins 3 fois plus faible que la LRA PDE WC, implique la présence d'une marge de sécurité. En effet, un dépassement de ce critère d'acceptation permet d'alerter avant le dépassement de la LRA PDE. De plus, il entrainera une investigation et si nécessaire la mise en place de CAPA afin que l'événement ne se reproduise pas.

C. Résultats : comparaison des limites aux résidus validés

En parallèle, de ces réflexions les quantités de résidu obtenues lors des runs de validation, pour chaque équipement, ont été comparé au nouveau critère d'acceptation qui est égal à 5,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (sauf cas particulier). Pour cela, pour chaque équipement multiproduits, il a fallu regarder la quantité de résidu totale la plus élevée retrouvée parmi les différents runs de validation qui sont en général au nombre de 3. Ensuite, cette quantité de résidus est divisée par la surface de l'équipement correspondant et les résultats obtenus (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) sont comparés aux limites. Le tableau suivant est un extrait d'un tableau reprenant les résultats de chaque équipement multiproduits du site ainsi que leur conformité ou non par rapport aux 2 LRA WC.

Tableau 14 : Extrait du tableau de comparaison entre les 2 LRA WC et les résidus validés pour chaque équipement

Equipement	Quantité de résidu (μg)	Surface (cm^2)	Résultat en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Comparaison avec la LRA DTmin WC	Comparaison avec la LRA PDE WC
Pelles en salle de pesée	1100	1180,8	0,93	Conforme	Conforme
Système d'aspiration de poudre	18300	16541,1	1,11	Conforme	Conforme
Bacs de transfert	279200	21084	13,24	Non conforme	Conforme
Turbine de pelliculage	20500	127789,1	0,16	Conforme	Conforme
Déblistériseuses	900	1791	0,50	Conforme	Conforme

Sur tous les équipements multiproduits identifiés sur le site, la grande majorité présentent des quantités de résidus en dessous de nos 2 limites (LRA DTmin WC et LRA PDE WC). Néanmoins, au total 2 équipements sont non conformes par rapport au critère d'acceptation tout en étant conformes à la LRA PDE WC. Une réflexion afin d'apporter des actions correctives est en cours comme l'utilisation de bacs dédiés concernant les bacs de transfert.

D. Perspectives : suite des actions à mener

Cette nouvelle approche dans la stratégie de validation de nettoyage doit être décrite dans le système qualité du site. Pour cela, un contrôle de changement reprenant les différentes étapes pour la mise en place de cette nouvelle stratégie a été ouvert et complété. Les divers impacts de ce changement ont été considérés comme la mise à jour de certains documents maîtres en rapport avec la validation de nettoyage (procédures de prélèvement, procédure générale, matrice équipements-flux produits).

De plus, le personnel impacté par cette nouvelle stratégie doit être formé. Le maintien de cette approche à long terme nécessitant un suivi régulier et une charge de travail supplémentaire, notamment lors de l'arrivée d'un nouveau produit, d'un nouvel équipement ou lors d'un changement de pièce en contact produit direct.

Enfin, cette nouvelle approche n'est pas encore tout à fait conventionnelle puisqu'on a des spécifications pour chaque équipement et non pour chaque prélèvement. En effet, tout comme au sein d'un train d'équipement, certains équipements sont plus difficilement nettoyables et donc plus sales, au sein de chaque équipement, il y a des points critiques (voir chapitre III.B.2). Ainsi, le site a la volonté de finaliser l'optimisation de cette stratégie par la comparaison de chaque résidu retrouvé dans un prélèvement au critère d'acceptation fixé. En parallèle, des actions sont étudiées comme l'utilisation de pièces dédiées (joints...) ou l'amélioration de certaines méthodes de nettoyage. Une revalidation de certaines méthodes de prélèvement est également étudiée dans le cas de l'utilisation de taux de recouvrement jugé trop faible (notamment pour certains matériaux plastiques qui ont un rendement de 25%).

V. Conclusion

Au cours des derniers temps, l'évolution des exigences réglementaires en validation de nettoyage a mis l'accent sur la lutte pour limiter la contamination croisée, et de ce fait, limiter les impacts sur le patient. Cela s'est notamment fait par la mise en œuvre de limites, pour les résidus chimiques, basées sur la santé avec une évaluation des expositions journalières acceptables (PDE) des substances impliquées. Cette nouvelle approche est scientifiquement supérieure aux approches historiques telles que le 10ppm, le 1/1000^e de la dose thérapeutique ou la fraction de la DL50.

Cependant, la réglementation indique que les critères qui sont déjà définis en se basant sur une approche historique (10ppm ou DTmin) peuvent être conservés à conditions qu'ils soient plus restrictifs que la LRA PDE et en fixant une marge de sécurité pour surveiller la capabilité du procédé de nettoyage. En revanche, les données de DL50 ne sont plus acceptables pour déterminer la LRA notamment, puisqu'il s'agit de données toxicologiques sur l'animal et non de données humaines comme la PDE.

Malgré les nombreux détails techniques en rapport avec le calcul de PDE, peu d'informations sont disponibles sur comment créer concrètement un programme qui répondent aux différentes attentes. Ce manque de clarté dans la réglementation peut s'expliquer par une volonté de laisser de la flexibilité aux industriels. Mais en contrepartie, les pratiques et les avis des différentes parties prenantes divergent sur certains points ce qui peut rendre la mise en place d'une stratégie difficile pour les industriels.

Or, des critères d'acceptations physico-chimiques adaptés permettent d'une part d'assurer la sécurité du patient et d'une autre part d'apporter des connaissances supplémentaires sur les procédés de nettoyage à l'entreprise. Les calculs de LRA et l'identification d'un ou de plusieurs critères d'acceptations sont donc des éléments majeurs dans la pertinence de la stratégie de la validation de nettoyage.

Bibliographie

1. Légifrance. Article L5111-1 - Code de la santé publique [Internet]. [Cité 5 févr 2024]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
2. ANSM. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. [Internet]. [Cité 30 janv 2024]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
3. ICH Official web site: ICH. ICH Standards: CTD [Internet]. [Cité 5 févr 2024]. Disponible sur : <https://www.ich.org/page/ctd>
4. ANSM. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain [Internet]. Version août 2023. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
5. LEEM. La production pharmaceutique c'est quoi ? [Internet]. [Cité 5 févr 2024]. Disponible sur : <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi>
6. Buisine Laurent. La qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons ? Thèse d'exercice : pharmacie. Université de Lorraine. 2016.
7. ISO. ISO 9000:2015 (fr) : Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire [Internet]. [Cité 10 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>
8. ICH Official web site: ICH. Home [Internet]. [Cité 10 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.ich.org/>
9. Tréhel Camille. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Thèse d'exercice : pharmacie. Université de Bordeaux. 2015.
10. Bresin S., Whyte W. Les salles propres, maîtriser la contamination : pourquoi ? Comment ? Paris. PYC Edition. 1997. 309 p.
11. Delsart Guillaume. Good Cleaning Practices in pharmaceutical industry: review of the state of the art and continuous improvement study regarding cleaning traceability in the context of the production of semi-solid forms. Thèse d'exercice : pharmacie. Université d'Angers. 2023.
12. ISO. ISO 14698-1:2003 (fr) : Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Maîtrise de la biocontamination — Partie 1: Principes généraux et méthodes [Internet]. [Cité 13 déc 2023]. Disponible sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:14698:-1:ed-1:v1:fr>
13. Ladet Marine. Maîtrise du risque de contamination croisée sur un site pharmaceutique multiproduits injectables. Thèse d'exercice : pharmacie. Université d'Angers. 2016.
14. Leclerc Julien. Stratégie de validation de procédés de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : évolution de l'annexe 15 des BPF, introduction de la notion de PDE et gestion

de la transition sur un site de production de médicaments liquides non stériles [Internet]. Thèse d'exercice : pharmacie. Université de Lorraine. 2019.

15. Racapé Virginie. Les experts de l'hygiène pour les professionnels | Initial France. Des mains propres pour rester en bonne santé [Internet]. 2018. [Cité 5 févr 2024]. Disponible sur : <https://www.initial.com/fr/blog/hygiene-des-mains-pour-rester-en-bonne-sante/>
16. Bolzan Claire. La validation de nettoyage en industrie pharmaceutique : validation des prérequis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesées [Internet]. Thèse d'exercice : pharmacie. Université de Nancy. 2008.
17. Le Site de l'Ultra-Propreté. Salles propres [Internet]. [Cité 5 févr 2024]. Disponible sur : <https://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/technologies/salles-propres.html>
18. Baricault Ameline. Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage. Thèse d'exercice : pharmacie. Université de Bordeaux 2. 2014.
19. CRITT Paca. Dossier Technique "Nettoyage et Désinfection".pdf [Internet]. [Cité 28 janv 2024]. Disponible sur : <https://critt-iaa-paca.com/wp-content/uploads/2015/02/Guide-Effinet-ND.pdf>
20. Bernard. Le cercle de Sinner et les clés de la propreté [Internet]. [Cité 5 févr 2024]. Disponible sur : https://www.bernard.fr/blog/le-cercle-de-sinner_cms_000614.html
21. Sargent EV, Flueckiger A, Barle EL, Luo W, Molnar LR, Sandhu R, et al. The regulatory framework for preventing cross-contamination of pharmaceutical products: History and considerations for the future. *Regulatory Toxicology Pharmacology*. 2016, 79 (Supplément 1), p3-10.
22. FDA. Guide to inspections validation of cleaning processes [Internet]. Juillet 1993. Disponible sur : <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/1-2-16.pdf>
23. Canada Santé. Guide sur la validation des procédés de nettoyage (GUI-0028) [Internet]. Version juin 2021. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/directive-validation-procedes-nettoyage-guide-0028/document.html>
24. EMA. Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities [Internet]. EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012. 20 Novembre 2014. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different-medicinal-products-shared-facilities_en.pdf
25. EMA. Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and "guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" [Internet]. EMA/CHMP/CVMP/SWP/246844/2018. 19 Avril 2018. Disponible sur :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different-medicinal-products-shared-facilities_en.pdf

26. Cefira. La validation des procédés de nettoyage dans les industries pharmaceutiques. 2020. Formation interne.
27. Cophaclean. Les fondamentaux en validation de nettoyage. 2021. Formation interne.
28. Extrait Guide A3P-Scientifique&Technique : Guide Pratique BPF : Annexe 15 Qualification et Validation - Chapitre 10 Validation du Nettoyage.pdf [Internet]. 2018. [Cité 26 janv 2024]. Disponible sur : https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2018/06/GuideA3P-ST_VOL2-GICvalidNet_EXTRAIT.pdf
29. Seneau Aurore. La validation de nettoyage des équipements de production par le dosage du carbone organique total. Thèse d'exercice : pharmacie. Université de Limoges. 2005.
30. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie : Le contrôle visuel indirect modernise la validation du nettoyage [Internet]. 2017. [Cité 16 févr 2024]. Disponible sur : <https://www.a3p.org/controle-visuel-indirect-modernise-validation-nettoyage-vague-54/>
31. Berthieux Maud. Validation du nettoyage des équipements de production dans l'industrie pharmaceutique : application à la production du baume algipan. Thèse d'exercice : pharmacie. Université de Grenoble. 2000.
32. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie : Les nouvelles exigences des bonnes pratiques de fabrication européennes concernant la Validation du Nettoyage [Internet]. 2017. [Cité 26 janv 2024]. Disponible sur : <https://www.a3p.org/nouvelles-exigences-bonnes-pratiques-de-fabrication-europeennes-concernant-validation-nettoyage/>
33. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie : Validation des procédés de nettoyage : pourquoi et comment valider les méthodes analytiques et de prélèvements associées [Internet]. 2020. [Cité 19 févr 2024]. Disponible sur : <https://www.a3p.org/validation-procedes-nettoyage/>
34. Faria EC, Bercu JP, Dolan DG, Morinello EJ, Pecquet AM, Seaman C, et al. Using default methodologies to derive an acceptable daily exposure (ADE). Regulatory Toxicology Pharmacology. 2016, 79 (Supplément 1), p28-38.
35. Olson MJ, Faria EC, Hayes EP, Jolly RA, Barle EL, Molnar LR, et al. Issues and approaches for ensuring effective communication on acceptable daily exposure (ADE) values applied to pharmaceutical cleaning. Regulatory Toxicology Pharmacology. 2016, 79 (Supplément 1), p19-27.
36. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie : Incidences du calcul de la PDE en tant que limite d'exposition [Internet]. 2018. [Cité 1 avr 2024]. Disponible sur : <https://www.a3p.org/incidences-du-calcul-de-la-pde-en-tant-que-limite-dexposition-pour-lanalyse-de-risques-dans-des-installations-partagees/>

Annexes

Annexe 1 : exemple d'un tableau de calcul de surface (onglet plan)

**Mesure des surfaces des équipements de production:
Détecteur de métaux Lock Insight PH**

Équipement Principal	Détecteur de métaux Lock Insight PH
Étape du procédé	Détecteur de métaux
Pièce(s) concernée(s)	4
Local	1630
Sources de données	PRO TRI 13 0006 (données fournisseur) Mesure manuelle
Mesures réalisées par	HCO / FDU
Date	13/04/2023
Moyen de mesure	Mètre



Vérifié par	HCO
Service	AQT
Date	02/06/2023

Pièces concernées		
1		Goulotte d'alimentation
2		Capot du déviateur
3		Descente des produits et déviateur
4		Bac de récupération des produits NC

Annexe 2 : exemple d'un tableau de calcul de surface (onglet synthèse)

Mesure des surfaces des équipements de production: Détecteur de métaux Lock Insight PH		
Équipement Principal	Détecteur de métaux Lock Insight PH	
Étape du procédé	Détecteur de métaux	
Pièce(s) concernée(s)	4	
Local	1630	
Sources de données	PRO TRI 13 0006 (données fournisseur) Mesure manuelle	
Mesures réalisées par	HCO / FDU	
Date	13/04/2023	
Moyen de mesure	Mètre	
	PIECE EN CONTACT AVEC LE PRODUIT	SURFACE (cm²)
1	Goulotte d'alimentation	1028,0
2	Capot du déviateur	315,5
3	Descente des produits et déviateur	1121,5
4	Bac de récupération des produits NC	351,9
	Surface Totale en contact avec le produit	2816,9
Vérifié par	HCO	
Service	AQT	
Date	02/06/2023	

Annexe 3 : exemple d'un tableau de calcul de surface (onglet calcul)

Mesure des surfaces des équipements de production: DéTECTEUR DE MÉTAUX Lock Insight PH	
Équipement Principal	Détecteur de métaux Lock Insight PH
Étape du procédé	Détecteur de métaux
Pièce(s) concernée(s)	4
Local	1630
Sources de données	PRO TRI 13 0006 (données fournisseur) Mesure manuelle
Mesures réalisées par	HCO / FDU
Date	13/04/2023
Moyen de mesure	Mètre

	PIECE EN CONTACT AVEC LE PRODUIT	DESCRIPTION	FORME GEOMETRIQUE	DIMENSION	VALEUR MESUREE (cm)	FORMULE APPLIQUEE	SURFACE (cm ²)	SURFACE TOTALE (cm ²)	SURFACE PRELEVEE EN VALIDATION DE NETTOYAGE (cm ²)
1	Goulotte d'alimentation	Goulotte (copolyster et plastique ABS)	Données fournisseur (005M2551/2)	NA	NA	NA	1028,0	1028,0	1028,0
2	Capot du déviateur	Capot (copolyster)	Données fournisseur (142A2556)	NA	NA	NA	315,5	315,5	315,5
3	Descente des produits et déviateur	Descente des produits	Données fournisseur (147A2579)	NA	NA	NA	899,3	1121,5	1121,5
		Déviateur	Données fournisseur (147A3501)	NA	NA	NA	222,2		
4	Bac de récupération des produits NC	Bac de récupération (copolyster)	Cylindre	Diamètre	8	$\pi \cdot d \cdot h$	301,6	351,9	351,9
				Hauteur	12				
			Cercle (fond du bac)	Diamètre	8	$\pi \cdot d^2/4$	50,3		
Surface Totale en contact avec le produit								2816,9	

Vérifié par	HCO
Service	AQT
Date	02/06/2023

Annexe 4 : extrait de la matrice croisée de calcul des trains d'équipements partagés

Surface train d'équipement partagé entre A et B (cm²)																
Flux produit	Produit B															
Produit A																
NA	255766,7	366525,9	143616,5	40872,8	65128,2	383845,6	114229,1	17483,1	76086,2	90398,5	66994,8	139161,2	77877,2	342790,6	480502,4	
255766,7	NA	231093,7	119673,4	33154,8	65128,2	86518,6	114229,1	0,0	68368,2	81422,5	59276,8	77064,2	70159,2	144346,4	154344,0	
366525,9	231093,7	NA	127391,4	40872,8	65128,2	193119,4	114229,1	0,0	76086,2	64467,5	42321,8	84782,2	77877,2	127391,4	289776,2	
143616,5	119673,4	127391,4	NA	70430,1	334664,5	113784,4	114229,1	16225,1	110218,1	84015,3	42321,8	13162,3	180263,2	146939,2	77877,2	
40872,8	33154,8	40872,8	70430,1	NA	0,0	7718,0	33154,8	0,0	7718,0	40872,8	39081,8	7718,0	9509,0	40872,8	9509,0	
65128,2	65128,2	65128,2	334664,5	0,0	NA	65128,2	62923,9	0,0	79712,3	2204,3	0,0	2204,3	65128,2	65128,2	65128,2	
383845,6	86518,6	193119,4	113784,4	7718,0	65128,2	NA	142136,7	1910,1	133559,2	93129,8	10958,0	95608,8	198965,7	346779,9	423335,0	
114229,1	114229,1	114229,1	114229,1	33154,8	62923,9	142136,7	NA	0,0	62923,9	51305,2	31363,8	61062,4	125777,3	114229,1	64714,9	
17483,1	0,0	0,0	16225,1	0,0	0,0	1910,1	0,0	NA	0,0	1258,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
76086,2	68368,2	76086,2	110218,1	7718,0	79712,3	133559,2	62923,9	0,0	NA	69250,2	10958,0	33161,3	132174,1	132174,1	112626,3	
90398,5	81422,5	64467,5	84015,3	40872,8	2204,3	93129,8	51305,2	1258,0	69250,2	NA	66994,8	33161,3	103791,2	150957,6	51493,4	
66994,8	59276,8	42321,8	42321,8	39081,8	0,0	10958,0	31363,8	0,0	10958,0	66994,8	NA	10958,0	10958,0	66994,8	10958,0	
139161,2	77064,2	84782,2	13162,3	7718,0	2204,3	95608,8	61062,4	0,0	33161,3	33161,3	10958,0	NA	94223,7	33161,3	77545,7	
77877,2	70159,2	77877,2	180263,2	9509,0	65128,2	198965,7	125777,3	0,0	132174,1	103791,2	10958,0	94223,7	NA	141079,4	114417,3	
342790,6	144346,4	127391,4	146939,2	40872,8	65128,2	346779,9	114229,1	0,0	132174,1	150957,6	66994,8	33161,3	141079,4	NA	306528,6	

Annexe 5 : extrait de la matrice croisée de calcul des LRA PDE

LRA PDE														
Données produits B (contaminé)														
Produit B														
Taille de lot min (mg)	350 000 000	425 000 000	456 000 000	750 000 000	750 000 000	750 000 000	250 000 000	150 000 000	60 000 000	330 000 000	267 000 000	304 000 000	60 000 000	600 000 000
Dmax (mg)	469,2	1000	342	652	652	694	375	1050	300,16	235,6	712	400	1400	422

Produit A (contaminant)	PDE (mg/jour)														
	1,6	NA	2658,67	5820,42	12815,32	45029,72	26549,28	2778,90	2000,99	18293,63	29454,57	6637,28	18150,66	492,75	29211,14
	1,6	4666,44	NA	9231,46	15379,28	55512,05	26549,28	12328,76	2000,99	NA	32779,66	7368,97	20513,93	889,80	32424,56
	1,6	3256,31	2942,53	NA	14447,53	45029,72	26549,28	5523,35	2000,99	NA	29454,57	9307,02	28732,24	808,80	29211,14
	1,6	8310,47	5682,13	16746,29	NA	26132,16	5166,69	9374,45	2000,99	19712,02	20333,20	7141,56	28732,24	5209,68	12619,78
	1,6	29200,86	20509,85	52194,45	26132,16	NA	NA	138205,06	6894,07	NA	290371,42	14679,69	31114,23	8884,61	239234,57
	1,6	18325,72	10440,95	32755,91	5499,51	NA	NA	16377,95	3632,51	NA	28114,69	272195,25	NA	31108,03	34929,29
	0,125	242,92	614,03	863,02	1263,69	18630,26	2074,16	NA	125,63	13081,34	1310,92	503,33	8669,47	56,03	893,25
	0,06	391,82	223,24	700,35	604,21	2081,70	1030,47	281,42	NA	NA	1335,59	438,55	1453,91	42,11	678,25
	0,06	2560,02	NA	NA	4253,80	NA	NA	20941,31	NA	NA	NA	17885,53	NA	NA	NA
	0,014	137,26	87,03	245,34	146,11	2086,59	189,80	69,88	31,78	NA	NA	75,81	970,98	18,09	150,60
	0,05	412,59	260,98	1034,11	684,58	1407,18	24513,26	357,92	139,22	7944,89	1011,32	NA	567,21	64,62	684,93
	1,6	17815,13	11471,60	50407,43	43488,01	47093,30	NA	97341,36	7287,75	NA	204516,02	8955,92	NA	6257,66	207600,07
	0,7	3752,23	3860,42	11008,60	61175,84	104329,45	343185,66	4881,00	1637,67	NA	29566,86	7915,85	48549,01	NA	10562,74
	0,2	1915,71	1211,53	3424,19	1276,25	24194,06	3318,66	670,13	227,16	NA	2119,45	722,60	13871,14	90,97	NA

Annexe 6 : extrait de la matrice croisée de calcul des LRA DTmin

LRA Dtmin															
Données produits B (contaminé)															
Produit B															
Taille de lot min (mg)	350 000 000	425 000 000	456 000 000	750 000 000	750 000 000	750 000 000	250 000 000	150 000 000	60 000 000	330 000 000	267 000 000	304 000 000	60 000 000	600 000 000	200 000 000
Dmax (mg)	469,2	1000	342	694	652	694	375	1050	300,16	235,6	712	400	1400	422	250

Produit A (contaminant)	DTmin (mg)															
67	NA	111,33	243,73	504,16	1885,62	1111,75	116,37	83,79	766,05	1233,41	277,94	760,06	20,63	1223,22	156,36	
100	291,65	NA	576,97	903,03	3469,50	1659,33	770,55	125,06	NA	2048,73	460,56	1282,12	55,61	2026,54	554,22	
300	610,56	551,72	NA	2544,97	8443,07	4977,99	1035,63	375,19	NA	5522,73	1745,07	5387,29	151,65	5477,09	1883,96	
160	831,05	568,21	1674,63	NA	2613,22	516,67	937,45	200,10	1971,20	2033,32	714,16	2873,22	520,97	1261,98	871,11	
145	2646,33	1858,71	4730,12	2224,91	NA	NA	12524,83	624,77	NA	26314,91	1330,35	2819,73	805,17	21680,63	2838,07	
160	1832,57	1044,09	3275,59	516,67	NA	NA	1637,80	363,25	NA	2811,47	27219,53	NA	3110,80	3492,93	1965,35	
12,5	24,29	61,40	86,30	118,72	1863,03	207,42	NA	12,56	1308,13	131,09	50,33	866,95	5,60	89,32	28,84	
3	19,59	11,16	35,02	28,38	104,09	51,52	14,07	NA	NA	66,78	21,93	72,70	2,11	33,91	21,01	
2,3	98,13	NA	NA	153,19	NA	NA	802,75	NA	NA	NA	685,61	NA	NA	NA	NA	
10	98,04	62,16	175,24	98,05	1490,42	135,57	49,92	22,70	NA	NA	54,15	693,56	12,92	107,57	60,53	
5	41,26	26,10	103,41	64,32	140,72	2451,33	35,79	13,92	794,49	101,13	NA	56,72	6,46	68,49	26,50	
50	556,72	358,49	1575,23	1276,76	1471,67	NA	3041,92	227,74	NA	6391,13	279,87	NA	195,55	6487,50	597,06	
100	536,03	551,49	1572,66	8210,51	14904,21	49026,52	697,29	233,95	NA	4223,84	1130,84	6935,57	NA	1508,96	2412,45	
30	287,36	181,73	513,63	179,85	3629,11	497,80	100,52	34,07	NA	317,92	108,39	2080,67	13,65	NA	170,12	
10	21,76	29,44	104,66	73,55	281,44	165,93	19,22	12,51	NA	105,97	24,84	113,44	12,92	100,78	NA	

TITRE ET RESUME en anglais

The method for calculating Maximum Allowable Carry Over: a pillar for optimizing the cleaning validation strategy in the pharmaceutical industry.

In the pharmaceutical industry, cleaning represents a fundamental pillar in the fight against contamination of manufactured products. To assess the effectiveness of this operation, the cleaning validation strategy is particularly important. This involves particularly choosing appropriate and relevant acceptance thresholds (by considering Permitted Daily Exposure (PDE), actual equipment surface area, etc.). This document begins by outlining the different modes of contamination and the various means used to avoid them. It then details the prerequisites for cleaning validation as well as its various stages. Finally, it presents a concrete example of optimization of a cleaning validation strategy by calculating new Maximum Allowable Carry Over (MACO) and selecting new acceptance criteria.

RESUME en français

Dans l'industrie pharmaceutique, le nettoyage représente un pilier fondamental dans la lutte contre les contaminations des produits fabriqués. Afin d'évaluer l'efficacité de cette opération la stratégie de validation de nettoyage est particulièrement importante. Cela passe notamment par le choix de seuils d'acceptation adaptés et pertinents (prise en compte de la Permitted Daily Exposure (PDE), de la surface réelle des équipements...). Ce travail expose donc dans un premier temps, les différents modes de contamination et les différents moyens mis en œuvre pour les éviter. Puis, il détaille les pré requis à la validation de nettoyage ainsi que ses diverses étapes. Pour finir, il présente un exemple concret d'optimisation de stratégie de validation de nettoyage via le calcul de nouvelles Limites Résiduelles Acceptables (LRA) et le choix de nouveaux critères d'acceptation.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Sciences pharmaceutiques

MOTS-CLES : Validation de nettoyage, contamination croisée, calcul de critère d'acceptation

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Directeur de thèse (Nom et Prénom): Arellano Cécile