

Master en chimie pharmaceutique

Exposé

Validation des méthodes de nettoyage

Rédigé par :

Tarbouche Fetta

Silekhel Djamilia

Slimani Sonia

Zaouchi Fouzia

Oulefki Sabrina

Lallali Karima

Messara Yasmina

SOMMAIRE

Introduction

- **Cause de la validation**
- **Historique de la validation**

I - Objectif

II - Stratégie adoptés à la validation

III - Documentation

IV - Méthode d'analyse

V - Validation des méthodes d'analyse

VI - Procédure de nettoyage

VII - Etapes pour valider le nettoyage

VII - méthode de prélèvement

IX - Agents de nettoyage et désinfectants

X - Etablissement de limite

XI - Système de contrôle et revalidation

Bibliographie

- 1) Validation des précèdes de nettoyage
Rapport d'une commission SFSTP : F.LABAN.
S.T.P Pharma pratiques 6(1) 5-40 1996.
5, rue basse des carmes, 75005 pans. France.
- 2) Bonnes pratiques de fabrication
5eme édition juin 1995
Ministère des affaires sociales de la sante et de la ville
26, rue , 75727 pans cedex 15
- 3) Abrège en pharmacie galénique : A . le FUR 8eme édition MASSON.
- 4) Pharmacopée européenne 2000,
- 5) Traite de biopharmacie et pharmacocinétique. 2eme édition
J- M AIACHE , J- G BESNER, P- BURI, P- P LEBLANC, M - LESNE
et collaborateurs.
- 6) Analyse du médicament.
Coordinateur D .Phadeau
TEC & Doc: LAVOISIER 1992
- 7) Technique de J'ingénieur.
Analyse chimique et caractéristiques.

Fondateurs : Mauric PQSTEL & Frauss.
Durieijsc (juillet 85).

8) Analyse chimique : Méthodes et techniques instrumentales modernes.

9) FDA, Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, 1993.

10) Pharmaceutical Inspection Convention, Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation and Cleaning Validation, 2004.

Introduction

Le secteur sanitaire joue un rôle capital dans l'action de prévention, il demeure un vecteur de croissance dans la vie des peuples.

L'Industrie pharmaceutique est l'un des facteurs moteurs de la politique sanitaire, ces médicaments sont préparés en divers lieux et avec divers moyens, mais avec la même obligation de sécurité et de qualité.

Ils doivent garantir la conformité au dossier d'AMM pour répondre aux besoins des malades

Les risques de contamination croisée, microbiologique et particulaire doivent être éliminés.

Le nettoyage est l'un des moyens clefs pour atteindre ce but, car ce processus est une succession logique d'actions mécaniques et chimiques, visant à l'élimination des souillures d'une surface.

L'efficacité de ce procédé doit être prouvée pour toute fabrication de médicaments donc elle doit faire l'objet d'une validation, qui est un concept Préventif dont la vérification des conditions opératoires conduit à réduire la probabilité d'une production hors norme.

Elle contribue à l'assurance de la qualité du produit ainsi qu'à l'amélioration de la productivité.

Ceci explique pourquoi le concept de la validation au sein de l'atelier pharmaceutique occupe une place primordiale dans les « BPF ».

- **les causes de la validation du nettoyage :**

Le nettoyage des équipements et des locaux de production fait partie des opérations déterminantes dans le processus de production et de conditionnement d'un produit pharmaceutique.

Ces opérations contribuent à diminuer les risques de contamination croisée en cours de fabrication, entre lots d'un même produit ou entre lots de produits différents .

Les types de nettoyage utilisés sont les suivants :

- **Nettoyage manuel:**

L'action mécanique s'effectue manuellement en utilisant des consommables (brosse ,tissus d'essuyage)

- **Nettoyage semi-automatique:**

C'est un enchaînement d'opérations manuelles et automatiques (préparation de solutions détergentes, démontage partiel pour la mise en place de système de lavage, pré rinçage manuel...)

- **Nettoyage en place : (NEP)**

C'est une opération qui consiste à nettoyer un équipement, sans démontage préalable ,par aspiration ou circulation d'un fluide .

Les différentes opérations de rinçage ou de traitement chimique, thermique ou mécanique s'enchaînent dans des conditions déterminées, les fluides proviennent d'une station de nettoyage en place ,

En effet, cette action de séparer et d'éliminer des souillures visibles et invisibles d'une surface permet d'obtenir le niveau de propreté prédéfini

Afin de réaliser ces objectifs ,les méthodes de nettoyage doivent être validées et formalisées selon les procédures.

Valider un procédé de nettoyage : c'est démontrer d'une manière scientifique et documentée que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir les conditions préétablies d'une surface ne contenant pas une contamination résiduelle à une limite préalablement fixée, ceci de manière reproductible, D'après le guide BPF ; la validation est un établissement de la preuve en conformité avec les pratiques que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première article de conditionnement ou produit, article ou système, permet réellement d'atteindre les résultats escomptés

(BPF juin 1995).

La validation du nettoyage garantit que les procédés de fabrication sont mis en œuvre dans des locaux et avec du matériel propre. Elle doit être considérée comme l'un des moyens mis à la disposition du fabricant pour lutter contre les risques de la prolifération microbienne, Ces moyens font partie des actions d'assurance de la qualité .

- **Historique de la validation du nettoyage :**

La validation du nettoyage est née dans le domaine de la pharmacie chimique dans un souci de sécurité afin de diminuer les risques de contamination, d'après le contexte Américain: pour la FDA (la Food and Drug administration), le fait de s'intéresser aux problèmes de nettoyage des équipements n'est pas récent, mais ce n'est qu'à la lumière d'incidents, voir d'accidents sur certaines productions que les exigences sont allées croissantes.

Le guide de GMP de 1968 indiquait simplement qu'« on doit maintenir les Equipements propres et rangés »

Le guide de 1978 ajoute à cela la notion de prévention :«le moyen le plus rationnel de maintenir un équipement propre et de prévenir des risques de contamination et d'altérer des produits »

Par la suite la FDA s'est intéressée aux problèmes de contamination dus à des nettoyages ou à une défaillance des équipements ou des installations.

La validation de nettoyage a également pris une place croissante avec la volonté de maîtriser les risques de contamination croisée lors de la manipulation des produits très actifs tels que les antibiotiques ou les hormones.

C'est en 1988 que la FDA a pris des risques très importants d'accidents dus à des croisées ,

En 1991, le manque de validation du nettoyage a engendré des faits qui ont opposé la FDA à des laboratoires pharmaceutiques .

En 1993, la FDA a estimé qu'il y avait un risque réel pour la santé publique donc

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

I-Objectifs :

La validation des procédés de nettoyage a pour objectif de vérifier si ces procédés permettent d'éliminer efficacement les résidus de produits, les produits de dégradation, les excipients et/ou les agents de nettoyage, ainsi que le contrôle de contaminants microbiens potentiels. En outre, on doit s'assurer qu'il n'y a aucun risque de contamination croisée entre les ingrédients actifs.

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

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

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

- Il n'est pas nécessaire de valider chaque procédé de nettoyage s'appliquant à des produits et à des procédés très semblables. À ce sujet, il faut déterminer

l'équipement et les surfaces qui sont communs, une matrice englobant tout l'équipement venant en contact direct avec les produits.

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

On peut alors effectuer une seule étude de validation fondée sur la pire éventualité, qui tient compte des critères pertinents.

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

II-Stratégies adoptées à la validation

-De façon générale, jusqu'à ce que la validation des procédés de nettoyage soit complétée, l'équipement venant en contact direct avec les produits devrait être dédié à un seul produit.

-Dans un établissement multi-produits, l'effort associé à la validation des procédés de nettoyage d'une pièce d'équipement exposée à un produit et le coût que représenterait le fait de consacrer en permanence cet équipement à un seul produit devrait être considéré.

- La validation des procédés de nettoyage de l'équipement peut se faire simultanément pendant les étapes de la production, durant la phase de développement et de la fabrication clinique. Il faut poursuivre les programmes de validation jusqu'à la production à l'échelle commerciale.

-Il n'est généralement pas considéré comme acceptable de procéder à des analyses jusqu'à l'obtention du degré voulu de propreté. On entend par là le fait de nettoyer, d'échantillonner, d'analyser et de répéter ces étapes jusqu'à ce que la limite acceptable de résidus soit obtenue.

- On peut envisager de remplacer certaines substances, lorsqu'elles sont toxiques ou dangereuses, par des produits qui simulent leurs propriétés physicochimiques.

- Les matières premières venant de différents fournisseurs peuvent avoir des propriétés physiques et des profils d'impureté différents. Au moment d'élaborer des procédés de nettoyage, il faut prendre ces différences en considération, car les matières premières peuvent se comporter différemment.

- Il faut vérifier tous les paramètres pertinents pour faire en sorte que le procédé de nettoyage, dans son application ultime, est bien validé. Par conséquent, si le nettoyage exige des températures critiques, ces températures doivent être

vérifiées. Il faut également vérifier le type et la quantité de tout agent chimique ajouté. Il faut mesurer, au besoin, les volumes des liquides de lavage et de rinçage, et vérifier les mesures de vitesse des liquides.

- Si l'on a recours à des méthodes automatisées (p. ex., le système de nettoyage sur place), il faut songer à surveiller les points de contrôle critiques et les paramètres au moyen de détecteurs ou de signaux d'alerte, pour assurer un contrôle rigoureux des procédés.

- Lors d'une campagne (c'est-à-dire une production de plusieurs lots de fabrication d'un même produit), le nettoyage entre deux lots de fabrication peut être réduit. Le nombre de lot du même produit, qui doit être manufacturé avant un nettoyage complet soit effectué, est déterminé.

La validation des procédés de nettoyage devrait être fondée sur un scénario de la pire éventualité, qui comprendrait les éléments suivants :

1. mise à l'épreuve du procédé de nettoyage servant à démontrer que la souillure testée peut être enlevée en quantité suffisante ou démonstration de l'élimination (mesurée en log) pour attester que le procédé de nettoyage élimine effectivement le résidu au niveau requis
2. utilisation de paramètres de nettoyage restrictifs, par exemple par une surcharge de contaminants, un séchage excessif des surfaces de l'équipement, une concentration minimale des agents de nettoyage et/ou un temps de contact minimum des détergents.

- Au moins trois (3) applications consécutives réussies du procédé de nettoyage devraient être effectuées pour que la méthode soit validée. Les équipements qui sont similaires dans la conception et le fonctionnement peuvent être regroupés et le scénario de la pire éventualité établi pour la validation.

- **-Qualification de l'équipement et du personnel :**

1 -Équipement :

- Tout l'équipement utilisé pour la fabrication devrait être spécifiquement conçu pour faciliter le nettoyage et permettre une inspection visuelle. Dans la mesure du possible, les surfaces de l'équipement devraient être lisses et faites de matériaux non réactifs.

- Les zones critiques (c'est-à-dire celles qui sont les plus difficiles à nettoyer), devraient être identifiées, en particulier dans les gros équipements pour lesquels des procédés semi-automatiques ou complètement automatiques de nettoyage sur place sont utilisés.

- De l'équipement dédié devrait être utilisé pour les produits difficiles à enlever (p. ex., résidus goudronneux ou gommeux dans la fabrication de produits en vrac), pour l'équipement difficile à nettoyer (p. ex., sacs pour les séchoirs à lit fluidisé), ou pour les produits dangereux (p. ex., produits biologiques ou produits très puissants qui peuvent être difficiles à détecter lorsque les concentrations sont inférieures à la limite acceptable).

- Dans un procédé en vrac, en particulier pour les produits chimiques très puissants comme certains stéroïdes, la question de sous-produits doit être prise en considération lorsque l'équipement n'est pas dédié.

2-Personnel :

Il est difficile de valider une méthode de nettoyage manuel, c'est-à-dire une méthode qui par définition est variable. Les opérateurs qui effectuent un nettoyage manuel devraient donc être bien formés, évalués et faire l'objet d'une supervision périodique.

3-agent de nettoyage

Les agents de nettoyages doivent réaliser les exigences suivantes:

- Ne pas altérer la surface à nettoyer,
- Ne pas générer, ni transférer de contaminant

Ils doivent être achetés auprès de fournisseurs sélectionnés ou agréés par L'entreprise.

Ceux-ci doivent transmettre pour les agents de nettoyage, en fonction de leur utilisation, la documentation suivante :

- La composition qualitative et si possible certificat d'analyse.
- Les données de sécurité.
- Le mode d'emploi
- La méthode de dosage
- Une méthode de recherche des traces.

Si l'eau est utilisée comme agent de nettoyage, sa qualité doit être spécifiée

- **Considérations microbiologiques :**

-Que l'on utilise ou non des systèmes de nettoyage sur place pour l'équipement utilisé dans la production, il faut tenir compte des aspects microbiologiques associés au nettoyage. Il s'agit surtout de mesures préventives plutôt que de l'élimination de contaminants une fois le matériel contaminé.

- Des documents devraient attester que le nettoyage de routine et l'entreposage de l'équipement ne permettent pas la prolifération microbienne. Par exemple, l'équipement devrait être séché avant d'être entreposé et en aucun cas, on ne devrait laisser de l'eau stagnante dans l'équipement après le nettoyage. Il faut établir des délais pour l'entreposage de l'équipement sale, entre la fin de la production et le début du nettoyage de même que pour l'entreposage de l'équipement propre.

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

III-Documentation :

- Les méthodes détaillées de nettoyage doivent être décrites dans les PON.

- Un protocole de validation des procédés de nettoyage est requis pour décrire comment le procédé de nettoyage va être validé. On devrait y retrouver:

- l'objectif de la validation du procédé,
- les responsabilités pour effectuer et approuver les études de validation,
- une description de l'équipement utilisé,
- l'intervalle entre la fin de la production et le début du nettoyage,
- le nombre de lots du même produit, qui peut être manufacturé durant une campagne avant un nettoyage complet,
- les méthodes détaillées de nettoyage utilisées pour chaque produit, chaque procédé de fabrication ou chaque pièce d'équipement,
- le nombre de cycles de nettoyage à être exécutés de façon consécutive,
- toute exigence de surveillance routinière,

- les méthodes d'échantillonnage accompagnées d'une justification expliquant pourquoi une méthode d'échantillonnage particulière a été utilisée,
- les endroits d'échantillonnage sont clairement définis,
- des données sur les études de récupération au besoin,
- des méthodes d'analyse validées, incluant la limite de détection et la limite de quantification;
- les critères d'acceptation avec les justifications pour l'établissement de certaines limites,
- autres produits, procédés et équipements pour lesquels la validation prévue est validée selon un concept de la méthode des extrêmes,
- un système de contrôle / revalidation.

- L'importance de la documentation nécessaire pour l'exécution des diverses étapes ou méthodes de nettoyage peut varier selon la complexité du système et des procédés de nettoyage.

- Lorsqu'on doit utiliser des méthodes de nettoyage plus complexes, il est important de décrire les étapes critiques de nettoyage. Ainsi, certains renseignements sur l'appareil lui-même devraient être consignés, notamment le nom de l'opérateur, la date à laquelle le nettoyage a été effectué, le produit précédent. Toutefois, pour des opérations de nettoyage relativement simples, il peut simplement suffire d'indiquer que le nettoyage général a été effectué.

- D'autres facteurs tels que les nettoyages antérieurs, les concentrations de résidus trouvés après le nettoyage et la variabilité des résultats des tests peuvent également déterminer la quantité de renseignements à consigner. Par exemple,

lorsque des concentrations variables de résidus sont détectées après le nettoyage, en particulier dans le cas où l'on utilise un procédé jugé acceptable, il faut déterminer l'efficacité du procédé et la performance de l'opérateur. Il faut effectuer les évaluations adéquates et lorsque la performance de l'opérateur semble inadéquate, une documentation (guide) et une formation plus importantes peuvent être indiquées.

- Un rapport final de la validation devrait être rédigé. La conclusion de ce rapport devrait spécifier la réussite de la validation du procédé de nettoyage. Les limites qui s'appliquent à l'utilisation de la méthode validée devraient être définies (p. ex., la limite analytique à laquelle la propreté peut être déterminée). Le rapport devrait être approuvé par la gestion.

IV-Méthodes d'analyse :

a-Analyse physicochimique :

a-1-Méthodes rapides :

Caractère organoleptique :

- ✓ Vérification très simple à faire au moment du prélèvement
- ✓ la recherche d'une odeur est un bon test qualitatif
- ✓ résultat immédiat

Récidivité /conductivité :

- ✓ applicable à la recherche des traces d'agents de nettoyage .
- ✓ sur le lieu de prélèvement ou au laboratoire
- ✓ résultats immédiats

PH :

- ✓ Applicable à la recherche des traces d'agents de nettoyage
- ✓ Sur le lieu de prélèvement ou au laboratoire
- ✓ résultat immédiat

Dosage acido –basique :

- ✓ applicable à la recherche des traces d'agents de nettoyage.
- ✓ Qualification précise
- ✓ Seuil de détection satisfaisant

Perte à la dessiccation, pesée du résidu

- ✓ Non spécifique

Spectrophotométrie UV –visible :

- ✓ lecture directe possible
- ✓ Quantification moins spécifique ;

a-2-Méthodes plus élaborées :

Chromatographie sur couche mince :

- ✓ Spécifique
- ✓ Quantification et seuil de détection insuffisante dans certains cas.

Chromatographie en phase liquide :

- ✓ mise en œuvre nécessitant un appareil qualifié
- ✓ spécificité et seuil de détection satisfaisants.
- ✓ quantification précise.
- ✓ permet la mise en évidence de produits de dégradation.

chromatographie gazeuse(CPG)

- ✓ caractéristiques comparables à celles de la CLHP, mais plus rarement employées .
- ✓ intéressante pour les composés volatils.

a-3-méthodes biochimiques

Carbone organique total (COT)

- ✓ Applicable seulement aux produits organiques et hydrosolubles .

b- Analyses micro biologiques

Quelle que soit la méthode choisie, plus que la valeur absolue des résultats, C'est leur comparaison qui est intéressante et c'est l'accumulation d'un grand nombre de données qui en permet l'interpolation.

b-1-Filtration sur membrane :

- ✓ ne convient qu'aux échantillons sous forme liquide.
- ✓ obtention des résultats :sept jours minimum.

b-2-Ensemencement direct:

- ✓ convient aux échantillons solides ou liquides.
- ✓ peut dispenser d'un prélèvement pour le petit matériel.

- ✓ obtention des résultats : quatorze jours minimum.

Test LAL:

- ✓ il existe des méthodes qualitatives et quantitatives
- ✓ un résultat positif peut témoigner d'une contamination microbiologique ancienne.

ATP-métrie, bioluminescence

- ✓ pas d'identification possible
- ✓ les résultats obtenus sont exprimés en unités bioluminescence (URL).

Epi fluorescence

- ✓ Méthode quantitative,
- ✓ certaines identifications sont possibles ,
- ✓ méthode peu sensible ,

c-Analyses particulières

- comptage particulaire sur les surfaces:

Par l'utilisation d'un compteur particulaire à source laser infrarouge ; pour avoir l'évaluation de particules sur surface.

Cette méthode est utilisée comme moyen de contrôle pour valider des méthodes de nettoyage en salle propre, ou de contrôle périodique selon un plan d'échantillonnage issu de l'analyse des points critiques.

V- Validation des méthodes d'analyse

Les critères de validation étudiés sont ceux utilisés couramment en chimie analytique:

1- La linéarité:

c'est la capacité à fournir des réponses proportionnelles à la concentration en analyte à doser,

2-La fidélité:

a) La répétabilité:

Mesures de la fidélité, lorsque les mesures sont faites par un même opérateur, sur un même instrument, avec une méthode unique et dans un délai court.

b) La reproductibilité:

Permet d'évaluer la fidélité de la méthode dans des conditions d'exploitation variables de type:

- ❖ Opérateurs différents.
- ❖ Réactifs de différentes origines;
- ❖ Dosages réalisés sur plusieurs jours,
- ❖ Appareillage provenant de différents fabricants.

3-Identification des résidus

- Les méthodes d'analyse utilisées pour détecter les résidus ou les contaminants devraient être spécifiques pour la substance ou la classe de substances à analyser (p. ex., résidus de produits, résidus de détergent et/ou endotoxine) et être validées avant que l'étude de validation des procédés de nettoyage ne soit effectuée.

4-Limite de détection

- Si des concentrations de contaminants ou de résidus ne sont pas détectées, cela ne signifie pas qu'il n'y a pas de contaminants résiduels après le nettoyage. Cela veut simplement dire que des concentrations de contaminants supérieures au seuil de sensibilité ou à la limite de détection de la méthode d'analyse ne sont pas présentes dans l'échantillon.

– Limit of detection (LOD)

La LOD, c'est la limite analytique pour laquelle une méthode d'analyse est capable de détecter la présence d'une molécule donnée.

– Limit of quantitation (LOQ)

La LOQ, c'est la limite analytique pour laquelle une méthode d'analyse est capable de mesurer la quantité d'une molécule donnée.

5-Spécificité

- Dans le cas des médicaments biologiques, l'utilisation d'épreuves spécifiques au produit, comme des dosages immunologiques pour contrôler la présence de résidus de produit biologique peut ne pas suffire. De fait, un résultat négatif pourrait être attribuable à la dénaturation des épitopes (partie variable d'un [anticorps](#) ou d'un [récepteur membranaire](#) des [lymphocytes T](#)) protéiniques. Pour la détection des résidus de protéines, des épreuves spécifiques au produit pourront être utilisées, en plus de la méthode du carbone organique total (TOC).

- La méthode d'analyse et le pourcentage de récupération de contaminants devraient faire l'objet d'un examen de même que les méthodes d'échantillonnage utilisées. Ceci dans le but de démontrer que des contaminants peuvent être récupérés de la surface de l'équipement et pour indiquer le degré de récupération de même que la régularité avec laquelle les contaminants sont récupérés. Ces mesures sont nécessaires avant qu'on ne puisse émettre quelques conclusions que ce soit à partir des résultats obtenus. Un résultat négatif peut également être attribuable à une mauvaise technique d'échantillonnage.

VI- Procédure de nettoyage

La procédure de nettoyage est d'après les B.P.F par: une description des opérations à effectuer, des précautions ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments (B.P.F juin 1995),

Elle est aussi un document qui a pour fonction de définir les règles de fonctionnement et d'organisation du nettoyage d'un secteur ou d'une entité en décrivant les objectifs, les responsabilités et l'enchaînement des tâches. Ce dernier fait l'objet d'instructions écrites ou de modes opératoires suivant les cas.

Les points clés de cette procédure sont les suivants :

- 1- Object : nettoyage des équipements de fabrication et de conditionnement
- 2- Niveau de propreté à atteindre: propreté visuelle, chimique, microbiologique

ou particulaire,

3- Décrire les équipements et les surfaces à nettoyer.

4- Citer le matériel de nettoyage.

5- Citer les agents de nettoyage utilisés et les conditions d'emploi.

6- Citer le personnel, sa qualification et les responsabilités de chacun.

7- Citer les précautions (sécurité, consignes d'exploitation) et déterminer le temps maximum et les conditions d'attente entre la fin d'une fabrication et l'opération de nettoyage

8- Décrire le mode opératoire en précisant le type de nettoyage : manuel, semi automatique ou automatique(N.E.P).

VII-Etapes pour valider le nettoyage :

Tout d'abord, on recherche une fraction représentative de la contamination résiduelle par prélèvement

Après traitement du prélèvement, l'échantillon est dosé. La contamination résiduelle est calculée et comparée au critères d'acceptation.

Le rendement de prélèvement et de traitement doivent être préalablement déterminés. Ils constituent le rendement de récupération.

❖ Stratégie adoptée à la validation :

Afin de mettre en place un programme de validation de nettoyage au sein d'une unité, il est indispensable de dégager suffisamment de temps, et de moyens matériels, il est également nécessaire de nommer un responsable de projet qui coordonne la mise en place et le suivi du programme de validation.

Pour cela les points suivants sont traités :

a) le choix du ou des contaminant(s) à rechercher:

Cette sélection dépend de la nature, du niveau de risque des produits fabriqués et de leur environnement.

La validation du nettoyage porte sur la contamination chimique et /ou microbiologique et /ou particulaire.

b) sélection des équipements et des surfaces générales:

le terme «surface général » est utilise pour définir toutes les surfaces qui ne sont pas destinées à entrer directement en contact avec le produit pharmaceutique (murs, portes ...) ; tandis que le terme« équipement» décrit toutes les surfaces destinées à entrer directement en contact avec le produit pharmaceutique (cuves, pompes,...)

Le choix de ces équipements et surfaces générales est lié a l'ensemble des procédés de fabrication.

VIII-les méthodes de prélèvements :

la méthode de prélèvement est choisie en fonction de contaminant recherché de l'équipement ou de la surface générale considérée, de sa facilité de mise en œuvre et de rendement de prélèvement,

Les trois principales méthodes de prélèvement qui existent sont:

- Essuyage, écouvillonnage, ou contact d'une surface
- Solution de rinçage
- Placebo

a) L'essuyage:

Il existe deux méthodes générales :

- Par essuyage ou écouvillonnage à sec ou avec un solvant d'une surface délimitée.
- Par contact (par exemple avec un support imprégné de solvant).

Ce prélèvement de surface peut s'appliquer à toutes les surfaces générales et à tout les équipements.

Quelque soit la nature des surfaces, a condition que les points a prélever soient accessibles comme il est nécessaire de déterminer un ou plusieurs points critiques susceptibles par la difficulté de leur nettoyage d'être plus contaminés que d'autre points de la surface.

Un équipement n'est jamais contamine de façon homogène. Plusieurs prélèvements (par exemple trois au minimum) se révèlent nécessaires pour disposer :

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

Le protocole de prélèvement doit être décrit avec précision par exemple :

- Nombre de passages lors de l'essuyage ou de l'écouvillonnage.
- Direction et sens du passage.
- Emploi d'un ou plusieurs supports de prélèvement.

❖ **support de prélèvement:**

Le support utilisé (tissu d'essuyage ou écouvillon) doit être le plus inerte possible

❖ **Le solvant:**

Il est choisi en fonction de :

- La solubilité du contaminant recherché
- La nature du contaminant recherché (choix de diluant et de milieu de culture).
- La nature de la surface à prélevé (silicone, PVC, acier inox, etc.)
- Le support de prélèvement utilise.
- La facilite et la sécurité de manipulation

❖ **Surface de prélèvement :**

D'après les limites de contamination résiduelle, l'échantillonnage est effectuée pour des surfaces minimales afin que la quantité de contaminant récupéré entre dans les limites de détection, voire de quantification de la méthode analytique.

❖ **Traitement des prélèvements :**

La nécessité d'un traitement spécifique du prélèvement par Exemple : mise en solution (solvants ou milieu de culture), extraction, concentration, filtration, etc., permet de mettre en œuvre la méthode analytique.

❖ **Détermination du rendement de récupération :**

L'évaluation du rendement de récupération est une étape obligatoire dont le résultat sera utilisé pour les calculs de la contamination résiduelle

Remarque:

Un rendement supérieur ou égal à 50% avec un coefficient de variation C V maximum de 10% peut être considéré comme acceptable .

b-prélèvement de la solution de rinçage:

Ces prélèvements s'appliquent uniquement aux équipements présentant des points difficilement accessibles ou dont le démontage est délicat.

❖ solvant:

cette sélection est basée sur:

- la solubilité du contaminant recherché .
- la nature de la surface à prélever (silicone ,PVC, acier inox;...)
- la facilité et la sécurité de la manipulation
- le coût.

❖ Méthode d'échantillonnage :

Il existe deux types d'échantillonnages jugés acceptables: l'échantillonnage direct de la surface (écouvillonnage) et l'échantillonnage indirect (utilisation de solutions de rinçage). L'idéal consiste généralement à associer les deux méthodes, particulièrement dans le cas où certaines pièces d'équipement ne sont pas assez accessibles pour permettre un échantillonnage direct des surfaces.

Échantillonnage direct des surfaces (écouvillonnage) :

Écouvillons pour prélèvement de Surface :



Les zones des système S.R.K. : Swab Rinse Kits.

stérilisés par irradiation, en sachet "peel-pack" unitaire avec numéro de lot et date de péremption sur chaque emballage. Recommandés pour les contrôles microbiologiques de surface dans les domaines tels que l'industrie pharmaceutique : contrôle de production, salles blanches....

Chaque système est composé de :

- un écouvillon tige plastique, longueur 150 mm.
- un tube jupé, auto-stable et bouchon vissant avec milieu SRK et agents neutralisants des produits d'hygiène et désinfectant utilisés.

Chaque kit contient 10 ml de solution SRK.

Une matrice en plastique stérile (10 x10 cm) délimite l'échantillon et permet le calcul précis de la charge microbienne.

Les écouvillons avec embout alginate permettent une dissolution complète des échantillons microbiens dans la solution SRK.

- Les zones les plus difficiles à nettoyer et qui sont raisonnablement accessibles peuvent être évaluées au moyen de la méthode d'échantillonnage direct, ce qui permettra d'établir un niveau de contamination ou de résidus par aire de surface. De plus, les résidus qui sont « bien asséchés » ou sont insolubles peuvent être échantillonnés par élimination physique.

- Il faut déterminer l'acceptabilité du matériel utilisé pour l'échantillonnage et du milieu d'échantillonnage. Le choix du matériel d'échantillonnage influera sur la capacité à récupérer un échantillon de façon précise. Il importe de veiller à ce

que le milieu d'échantillonnage et le solvant (utilisé pour l'extraction du contaminant) soient adéquats et faciles d'utilisation.

Échantillonnage indirect (de rinçage utilisation de solutions de rinçage) :

1. Les échantillons de rinçage permettent d'échantillonner une grande surface de même que des systèmes inaccessibles ou des systèmes qui ne peuvent être démontés de routine. Il faut toutefois tenir compte du fait que le résidu ou le contaminant peut être insoluble ou dissimulé dans l'équipement.
2. Le résidu ou le contaminant doit pouvoir être détecté directement dans le solvant lorsqu'on utilise des échantillons de rinçage pour valider le procédé de nettoyage.

- Des tests indirects comme des tests de conductivité et des tests de TOC peuvent être d'une certaine utilité pour la surveillance de routine une fois qu'un procédé de nettoyage a été validé. Cela pourrait s'appliquer aux réacteurs, centrifugeuses ou aux tuyaux entre de grosses pièces d'équipement qui font l'objet d'un échantillonnage uniquement à l'aide de solutions de rinçage.

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

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

IX-Agents de nettoyage et désinfectants

Détergents :

- Lorsqu'on utilise des détergents pour le nettoyage, leur composition devrait être connue de l'utilisateur et leur élimination démontrée. Le fabricant doit s'assurer que le fournisseur du détergent l'aviserait de tout changement concernant la formulation du détergent.

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

Les différents produits détergents utilisés pour le nettoyage en industrie pharmaceutique :

Un grand choix de produits pour le retraitement automatisé des applications pharmaceutiques comme verrerie, composants de machines, fûts, conteneurs etc

Les détergents ci-dessous ont été déterminés pour le nettoyage des pièces suivantes et pour les processus de nettoyage suivants:

poinçon

conteneur

composants de machines

nettoyage CIP

Détails :

- HAMO Liquid 54 destiné aux applications de tout genre dans les laboratoires chimiques pour l'élimination des résidus et des souillures contaminées organiques et inorganiques sur la verrerie de laboratoire et sur le matériel de laboratoire réutilisable, sans chlore, liquide

- HAMO Liquid 55 destiné aux applications de tout genre dans les laboratoires chimiques pour l'élimination des résidus et des salissures tenaces, organiques et inorganiques sur la verrerie de laboratoire et sur le matériel de laboratoire réutilisable, sans chlore ni phosphate, liquide

- HAMO Liquid 56 destiné aux applications de tout genre dans les laboratoires chimiques pour l'élimination des contaminations tenaces, comme des résidus d'analyse et de synthèse séchés ou brûlés sur la verrerie de laboratoire et sur le matériel de laboratoire réutilisable, sans chlore ni phosphate, liquide

HAMO Liquid 71 empêche la formation de rouille durant le nettoyage, le rinçage et le séchage final

- HAMO Liquid 75 pour le nettoyage en machine des pièces métalliques. Il s'utilise pour le nettoyage efficace et complètement sans résidus des contaminations tenaces, organiques et inorganiques, spécial, hautement alcalin et sans phosphate

- HAMO Liquid 76 pour l'élimination des résidus de pâte à polir sur des métaux. Il convient à l'application dans des installations aux ultrasons ainsi qu'en aspersion
- HAMO Liquid 82 neutralisation acide après le nettoyage principal, sans phosphate
- HAMO Liquid 84 agent de neutralisation acide après le nettoyage principal faiblement alcalin ou alcalin
- HAMO Liquid 86 il neutralise les résidus alcalins du cycle de nettoyage précédent, sans phosphate ni tensioactif
- HAMO Acid Rinse s'utilise pour le rinçage après le processus de nettoyage de la verrerie et la vaisselle de laboratoire, acide organique, substances tensioactives, colorant
- HAMO Emulgator s'utilise comme additif aux agents de nettoyage acides ou alcalins et il s'emploie à émulsionner les résidus organiques tels que des graisses et des huiles dans les cycles de pré rinçage et de rinçage principal, émulsifiant liquide, neutre, hautement actif et peu moussant.

Dernier rinçage :

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

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

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

X- Établissement de limites

- Les raisons invoquées par le fabricant pour choisir les limites de résidus de produits doivent être logiques et tenir compte des produits en cause et de leur dose thérapeutique. Les limites doivent être pratiques, accessibles et vérifiables.

- Lorsqu'on établit les limites de résidus, il n'est pas nécessairement indiqué de se concentrer seulement sur le réactif principal, car les sous-produits/variations chimiques (produits de décomposition active) peuvent être plus difficiles à éliminer. Dans certaines circonstances, il faut effectuer une chromatographie en couche mince en plus des analyses chimiques.

- Différentes approches pour fixer des limites peuvent être retenues:

1. adopter pour tous les produits des méthodes de validation des procédés de nettoyage spécifiques au produit;
2. regrouper les produits par famille et choisir le produit de pire éventualité;
3. regrouper les produits selon les propriétés (p. ex., solubilité, teneur, toxicité ou ingrédients de formulation connus qui sont difficile à nettoyer);

4. autoriser seulement une certaine proportion de contamination du produit précédent;
5. définir des facteurs de sécurité différents pour différentes formes posologiques.

- La contamination par des résidus de produits doit répondre à des critères définis, par exemple le plus rigoureux parmi les suivants

1. pas plus de 0,1 % de la dose thérapeutique normale de tout produit ne peut être présent dans la dose quotidienne maximale du produit suivant;
2. pas plus de 10 ppm de tout produit ne peut être présent dans un autre produit;
3. aucune quantité de résidu ne doit être visible sur l'équipement une fois que le nettoyage a été effectué. Des études par ajouts dosés doivent déterminer la concentration à laquelle la plupart des ingrédients actifs sont visibles.
4. en ce qui concerne certains produits hautement sensibilisants ou très puissants (c'est-à-dire des pénicillines, céphalosporines ou stéroïdes puissants et cytotoxiques), les limites doivent être inférieures au seuil de détection des meilleures méthodes d'analyse existantes. En pratique, cela peut vouloir dire qu'il faut utiliser des installations dédiées à ces produits.

XI- Système de contrôle / Revalidation

- Un système de contrôle de changement est en place pour s'assurer que tous les changements qui pourraient affectés le procédé de nettoyage sont évalués et documentés. Les changements importants devraient être évalués et l'autorisation du changement proposé écrit doit suivre la procédure du contrôle du

changement. Des changements mineurs ou les changements n'ayant aucun impact direct sur la qualité du produit semi-fini ou fini devraient être traités par le système de documentation. La revue devrait inclure la considération de la revalidation du procédé de nettoyage.

- Les changements, qui requièrent une évaluation et potentiellement une revalidation, incluent mais ne se limitent pas aux:

- changements du procédé de nettoyage,
- changements des sources de matières premières,
- changements de la formulation et/ou du procédés des produits,
- nouveaux produits,
- changements de la formulation des détergents,
- nouveaux détergents,
- modifications d'équipement.

- Le procédé de nettoyage devrait être réévalué à intervalles définis, et être revalidé au besoin. Des méthodes manuelles devraient être réévaluées à intervalles plus fréquents que des systèmes de nettoyage sur place (« CIP »)