

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

.ANNEE 2003

N°

THESE
Pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Karine TERTRAIS

Présentée et soutenue publiquement le 12 Mars 2003

**VALIDATION DU NETTOYAGE ET DE LA
DECONTAMINATION D'UN MELANGEUR OLSA 1000**

Président du jury: Pegon Yves, Professeur de Chimie Analytique

Membres du jury: Merle Christian, Professeur de Pharmacie Galénique
Gautier Hélène, Maître de conférence de Pharmacie Galénique
Gatel Christèle, Responsable Assurance Qualité, Laboratoire Pierre
Fabre, Avène

PLAN

I. INTRODUCTION

- ◆ Pourquoi Valider?
- ◆ Pourquoi valider les opérations de nettoyage?

II. LE NETTOYAGE

- ◆ Rappel de quelques définitions
- ◆ Caractéristiques du nettoyage
- ◆ Contaminants
- ◆ Différents modes de nettoyage
- ◆ Utilisation de détergents et désinfectants

III. MISE EN PLACE D'UNE DEMARCHE DE VALIDATION

- ◆ Conditions pré-requises à la validation
- ◆ Méthodologie de validation de nettoyage

IV. VALIDATION DU NETTOYAGE ET DE LA DECONTAMINATION D'UN MELANGEUR OLSA 1000

- ◆ Objectifs
- ◆ Domaine d'application
- ◆ Documentation applicable
- ◆ Eléments à valider
- ◆ Méthodologie
- ◆ Critères d'acceptation
- ◆ Résultats bruts

V. CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

Le nettoyage des équipements et des locaux fait partie des opérations déterminantes dans le processus de production d'un produit pharmaceutique afin de garantir que les procédés de fabrication sont mis en œuvre dans des locaux et avec du matériel propre dont la qualité est garantie.

Dans l'industrie pharmaceutique, la validation des procédés de fabrication est une des exigences des bonnes pratiques de fabrication. Aussi la validation des opérations de nettoyage a pris une importance croissante avec la volonté de maîtriser les risques de contamination croisée liée à l'utilisation d'un même équipement pour la fabrication de produits différents.

Mais la validation n'est pas qu'un exercice réglementaire, c'est un des principaux outils de l'assurance qualité. C'est aussi une démarche qui permet par une meilleure maîtrise des procédés, une meilleure maîtrise des procédés de production et de contrôle.

1. Pourquoi valider ?

La validation est un des principaux outils de l'assurance de la qualité (10) :

En effet, le contrôle des produits finis a certaines limites (représentativité de l'échantillonnage, sensibilité des méthodes d'analyse), la validation permet d'avoir confiance dans la qualité des produits fabriqués, car elle implique que le procédé de fabrication est bien connu et sous contrôle.

La validation permet de réduire les coûts par :

- ✓ La diminution des coûts d'échantillonnage et de contrôle,
- ✓ La diminution des rejets, de retraitements et des re-tests du fait de la maîtrise du procédé,
- ✓ L'amélioration du flux produit,
- ✓ Une démarche structurée qui permet d'anticiper les problèmes et d'agir au plus tôt dans le processus.

La validation permet d'être en conformité avec les exigences réglementaires (11) :

✓ Guide des bonnes pratiques de fabrication en France (3)

Ce guide publié par le ministère de l'emploi et de la solidarité fait mention à plusieurs reprises des validations dans les chapitres suivants :

- Chapitre 3 : Locaux et Matériels,
- Chapitre 4 : Documentation,
- Chapitre 5 : Production.

✓ Guide des bonnes pratiques de fabrication Européen (4-5)

L'European Medicinal Evaluation Agency a également publié un guide de bonnes pratiques de fabrication où l'importance de la validation est soulignée dans plusieurs chapitres :

- Chapitre 3 : Locaux et Matériels,
- Chapitre 4 : Documentation,
- Chapitre 5 : Production.

✓ Code Of Federal Regulations (Food and Drug Administration) (6-7) :

Il fait référence aux validations dans plusieurs paragraphes des parties suivantes:

- Part 210 : "cGMP in manufacturing, processing, packing or holding of drugs"
- Part 211: "cGMP for finished pharmaceuticals"
- Part 212: "cGMP for medical devices"

✓ Rapport de l'ICH (8)

Dans le cadre de l'harmonisation des réglementations européennes, américaines et japonaises, un guide: Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredient publié en 2000 fait la synthèse des différentes réglementations.

2. Pourquoi valider les opérations de nettoyage ?

Bien que la question de la validation des opérations de nettoyage ne se soit pas posée d'emblée lorsque les exigences de validation de process ont commencé à être formalisées dans les textes et les guides de bonnes pratiques, le nettoyage des équipements et des locaux constitue une phase de la fabrication à part entière.

Valider les opérations de nettoyage, c'est s'assurer en premier lieu que ces procédés fonctionnent correctement par rapport à un cahier des charges parfaitement défini, qu'ils sont cohérents avec leur environnement, qu'ils n'induisent pas de problèmes de contamination croisées, qu'ils sont optimisés.

Le tableau suivant rassemble les principaux avantages et inconvénients de la validation des procédés de nettoyage (13) :

| Avantages | Inconvénients |
|--|---|
| Remise en cause du système | |
| Milieu | |
| Optimisation des flux Meilleure maîtrise de l'environnement du procédé | |
| Matériel et main d'œuvre | |
| Optimisation des procédés de nettoyage | Immobilisation du matériel de production et d'analyse |
| Main d'œuvre | |
| Valorisation du nettoyage en tant qu'activité pharmaceutique Valorisation de l'équipe Frein aux changements anarchiques dans les procédés | Moyens humains nécessaires importants Pour les différents acteurs, nécessité de dégager du temps Nécessité d'un chef de projet Possibilité d'avoir recours à des forces extérieures Moyens humains nécessaires pour le suivi |
| Méthodes | |
| Conformité aux exigences réglementaires Meilleure maîtrise de son procédé de production par la connaissance et l'identification des points critiques, et par la suppression de quelques uns d'entre eux Démonstration de l'efficacité et de la répétabilité des procédés de nettoyage Optimisation des plannings de production (travail par campagne) Gain de temps par la recherche des causes en cas de non-conformité sur un produit fabriqué ultérieurement Mise en place d'une méthodologie réutilisable pour le futur | Bouleversement des plannings de production (aménagements et désorganisation momentanée) |
| Monnaie | |
| Réduction des coûts de contrôles, de leur complexité, des temps d'analyse Optimisation et maîtrise du coût des nettoyage | Possibilités d'investissements liés à : ✓ Remise en cause du matériel (production et nettoyage) ✓ Matériel dédié, nouveau matériel ✓ Modification des locaux ✓ Locaux dédiés, nouveaux locaux Diminution momentanée de la productivité |

Tableau 1: Avantages et inconvénients de la validation des opérations de nettoyage

Le nettoyage des équipements est une opération pharmaceutique à part entière aussi, celle-ci a des particularités liées aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication. Ces différents aspects seront détaillés dans un premier temps.

Les éléments clés pour bâtir la méthodologie de validation d'un procédé de nettoyage réside dans une démarche logique et réaliste. Il appartient à chacun d'élaborer en fonction de son domaine d'activité et de justifier ses choix. Les éléments à prendre en considération lors de l'élaboration de cette démarche seront détaillés dans une seconde partie.

La validation du nettoyage d'un mélangeur utilisé en fabrication permettra d'illustrer cette démarche.

LE NETTOYAGE

Le **nettoyage** consiste à séparer les souillures généralement visibles d'une surface. L'objectif à atteindre étant du domaine de la **propreté visuelle**.

La **décontamination** consiste à séparer et éliminer les souillures généralement invisibles d'une surface. Ces souillures peuvent être d'origine chimique, micro-biologique ou particulaire. La décontamination est le complément du nettoyage.

Par la suite le terme de nettoyage regroupera nettoyage et décontamination.

Le concept de décontamination sera réduit à des caractères micro-biologiques uniquement.

1. Rappels de quelques définitions

Contamination :

Présence d'un élément indésirable dans un fluide, sur une surface ou dans un espace protégé. Cet élément entraîne une perturbation d'ordre qualitatif d'une opération précise dans laquelle intervient le fluide ou la surface contaminée. La perturbation peut être observée immédiatement ou se révéler seulement par la suite. Dans le cas d'une contamination biologique on utilisera le terme de bio-contamination. (1)

Nettoyage :

« Mesures prises pour l'élimination d'un produit dont la présence à l'état de traces dans un autre produit présente un risque mineur » (1)

Décontamination :

« Mesures prises pour l'élimination d'un produit qui à l'état de traces dans un autre produit présente un risque majeur voire critique. Le nettoyage est l'étape préalable » (1)

Bio-nettoyage :

Procédé de nettoyage d'une zone à risque destiné à réduire momentanément la bio-contamination d'une surface. Il est obtenu par une combinaison appropriée :

- ✓ D'un nettoyage,
- ✓ D'une évacuation des produits utilisés et de la salissure à éliminer,
- ✓ De l'application d'un désinfectant.

Les objectifs du bio-nettoyage sont fixés en fonction du niveau de risque de la zone d'application. (2)

Procédure de nettoyage :

« Procédure : description des opérations à effectuer, des précautions à prendre, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication de médicaments. » (3)

Validation du procédé de nettoyage :

« Validation : établissement de la preuve en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. » (3)

Point critique :

Zone ou emplacement d'un système soumis au nettoyage où la perte de maîtrise peut entraîner un risque de contamination et/ou risque inacceptable pour la sécurité (opérateur, produit, équipement, environnement). Les points critiques sont déterminés par raisonnement et/ou par expérience.

Qualification :

« Opérations destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification. » (3)

2. Caractéristiques du nettoyage

Le nettoyage doit satisfaire à trois exigences :

- ✓ Eliminer la souillure
- ✓ Ne pas altérer le support (les nettoyages les plus radicaux étant en général les plus agressifs pour les revêtements)
- ✓ Ne pas être un facteur de contamination ni un vecteur de transfert de contaminants

Les caractéristiques du nettoyage doivent être répertoriées dans des procédures. Celles-ci diffèrent selon les composés à éliminer, les équipements à nettoyer, les circonstances de mise en place du nettoyage, la technique et les produits de nettoyage utilisés. Tous les éléments intervenant dans le nettoyage doivent être contrôlés afin d'en assurer l'efficacité sans générer de contamination.

2.1. Tracabilité

La procédure de nettoyage, dans laquelle sont indiquées précisément toutes les étapes, est spécifique d'un équipement qui doit être identifié afin d'éviter toute confusion.

De plus, toutes les opérations effectuées sur l'équipement (fabrication, nettoyage, maintenance) doivent être répertoriées dans des documents de façon à pouvoir identifier les différentes étapes suivies par le matériel de production avant et après la fabrication d'un lot.

L'état de propreté (propre, à nettoyer,...) doit apparaître au niveau des étiquettes fixées sur le matériel où sont également inscrits le dernier produit fabriqué et la durée de validité du nettoyage.

2.2.Fréquence

Le nettoyage est mis en place lors de diverses circonstances dépendant de la fabrication, du produit et de la maintenance :

- ✓ Entre la fabrication de lots d'un même produit (même principe actif et excipients à des doses identiques ou différentes) : les procédures de nettoyage sont généralement réduites et ne nécessitent pas de validation ;
- ✓ Entre la fabrication de lots de produits différents (principes actifs et/ou excipients différents) : les procédures de nettoyage sont plus strictes ;
- ✓ Après des opérations de maintenance : les procédures de nettoyage sont rigoureuses, la maintenance étant une source certaine de contamination ;
- ✓ Après des contaminations accidentelles, quand les incidents sont connus ;
- ✓ Lorsque la date de validité a expiré.

3. Contaminants

Il existe essentiellement deux grands types de contaminations :

- ✓ La contamination biologique ou bio-contamination : il s'agit d'une contamination par des micro-organismes ;
- ✓ La contamination physico-chimique : il s'agit d'une contamination par des particules ou des produits chimiques.

3.1. La contamination physico-chimique

3.1.1. Nature de la contamination

La contamination peut être liée à :

- ✓ Déchets : impuretés visibles à l'œil nu
- ✓ Souillure : impureté invisible à l'œil nu
 - Souillure libre : souillure déposée sur une surface de manière lâche et facilement éliminable
 - Souillure adhérente : souillure qui adhère par des phénomènes physiques et/ou chimiques
 - Souillure incrustée : souillure incluse dans le support du fait de sa porosité

Les souillures peuvent être classées en fonction de leurs propriétés :

- ✓ Organiques :

Dans ce cas on distingue :

- ✓ Les souillures maigres
- ✓ Les souillures grasses
- ✓ Minérales ou métalliques

La connaissance de la souillure à éliminer facilite le choix de la méthode de nettoyage.

Le tableau suivant présente en fonction des différents types de souillures précédemment cités les propriétés utilisables pour leur élimination :

| Types de souillure | Propriétés exploitables pour l'élimination | Exemple |
|--------------------------|--|------------------------|
| Maigres | Solubles | Sucre, sirop |
| | Gonflables | Farine |
| | Suspensibles | Poussières, fibres |
| Grasses | Saponifiables et/ou émulsionnables | Graisse, huile, lipide |
| Minérales ou métalliques | Destructibles | Tartre, oxyde |

Tableau 2: Propriétés exploitables des souillures en vue de leur élimination

3.1.2. Origines

Dans l'industrie pharmaceutique, lorsque le matériel de production est utilisé pour la production de plusieurs produits différents, les contaminants recherchés sont les résidus de produit du lot précédent sous toutes ces formes (déchets, souillures), les résidus de détergents et de désinfectants utilisés et les produits d'une éventuelle réaction entre les deux types de résidus précédemment cités.

Les origines sont multiples, mais nous pouvons citer entre autres les matières premières, le personnel (tenue de travail, poils, cheveux,...), l'air ambiant (poussières en suspension), les liquides (eaux de lavage ou de rinçage).

3.2. La bio-contamination

3.2.1. Agents de la bio-contamination

Les agents de la bio-contamination sont de trois types :

- ✓ Bactéries

Il existe plusieurs méthodes de classification :

- En fonction de leur affinité tinctoriale (coloration de Gram)
- En fonction de leur type respiratoire

Il faut enfin signaler l'importance en bio-contamination des phénomènes d'adhésion bactérienne.

Pour se multiplier, la bactérie doit pouvoir adhérer à une surface et , secondairement, elle va excréter des substances de type polysaccharidique qui vont former un bio film autour de la colonie bactérienne.

Ce bio film pourrait avoir une certaine action interférente au niveau de l'utilisation et de l'efficacité des désinfectants.

- ✓ Micro-mycètes (champignons imparfaits)

Particulièrement redoutés dans l'industrie alimentaire, ils sont reconnus pour être des agents très dangereux dans les affections hospitalières (par exemple aspergillus, candida albicans).

- ✓ Virus

Ce sont des parasites stricts, dépendant de cellules vivantes pour se multiplier.

Ils posent essentiellement des problèmes dans les industries biotechnologiques.

3.2.2. Origines

Le mécanisme de la bio contamination est le même que celui de la contamination physico-chimique. La contamination d'un matériel ou d'un produit est le résultat du transfert de contaminants d'origines variées via un vecteur.

Les micro-organismes responsables de la bio contamination ont deux origines :

- ✓ Externe par la flore des atmosphères libres ;
- ✓ Interne due aux émissions par l'homme et ses activités.

3.2.2.1. Origine humaine

L'homme est porteur d'un grand nombre de germes notamment au niveau du tube digestif, de la peau ou des voies respiratoires. La plupart sont saprophytes cependant, certains peuvent être pathogènes ou opportunistes.

Les émissions dans l'environnement sont de deux types :

- ✓ La desquamation cutanée
- ✓ Les gouttelettes de Flugge émises lors de la toux, de la parole.

3.2.2.2. Origine non humaine

Les origines sont diverses cependant les principales sont représentées par :

- ✓ Les fluides

Les différents fluides employés dans le milieu industriel peuvent véhiculer une bio-contamination importante. Il faut donc veiller à ce que les structures de stockage, de distribution ne soient pas le siège d'une prolifération bactérienne notamment au niveau des aspérités et des bras morts.

- ✓ Les matières premières

Ces dernières peuvent être contaminées du fait de leur origine mais également en raison de leurs conditions de stockage ou de transport.

- ✓ L'appareillage et les accessoires de fabrication

Tout appareillage peut être source de contamination principalement les équipements qui possèdent des pièces tournantes lubrifiées.

3.2.3. Bactéries résidentes et bactéries transitoires

L'ensemble de ces sources de contamination va entraîner une bio-contamination des surfaces de plusieurs manières :

- ✓ par contact
- ✓ par sédimentation : les particules en suspension dans l'air vont sédimenter sur le sol et les surfaces en fonction de leur taille.

Il y a une corrélation entre la contamination aérienne et la contamination des surfaces.

Ceci a pour effet de créer sur les surfaces une bio-contamination transitoire facilement éliminable.

Secondairement, si les conditions de température, d'hygrométrie, la présence de substances nutritives permet une culture de bactéries, on verra apparaître une bio-contamination des surfaces par des bactéries dites résidentes, beaucoup plus difficile à éliminer.

4. Différents modes de nettoyage

Les méthodes de nettoyage sont classées en trois catégories :

- ✓ Manuelles,
- ✓ Semi-automatiques
- ✓ Automatiques

Quelle que soit la méthode, elle est clairement rédigée dans la procédure de nettoyage correspondante précisant les différents cas dans lesquels elle est appliquée.

En ce qui concerne les équipements spécifiques, la procédure est différente des cas précédents mais ils devront également être nettoyés pour éviter la contamination d'un lot à l'autre et la prolifération microbienne.

4.1. Nettoyage manuel

Lorsque les procédures de nettoyage manuel sont bien étudiées et clairement rédigées puis appliquées par un personnel qualifié et entraîné, elles peuvent devenir plus efficaces qu'un nettoyage automatique. Il existe de nombreuses méthodes mais elles sont le plus souvent basées sur le même principe :

- ✓ Démontage de l'équipement : selon des procédures claires et complètes
- ✓ Prélavage : cette étape permet d'éliminer la quantité visible maximale de résidus afin d'amener le matériel à un même état de souillure avant le lavage et ainsi assurer sa reproductibilité. Le prélavage est le plus souvent réalisé avec de l'eau et dépend du critère personnel d'appréciation de l'opérateur, critère devant donc être défini le plus précisément possible dans la procédure.

- ✓ Lavage : cette étape est basée sur la dissolution des résidus. Si le nettoyage exige des détergents, ils sont incorporés à cette étape. L'emploi de tels agents chimiques nécessite de définir la concentration d'utilisation. Il devra être également précisé dans la procédure la température de l'eau ou des détergents et le nombre de lavage
- ✓ Rinçages : les rinçages ont pour but d'éliminer le liquide de lavage qui contient solvant de nettoyage, agents de nettoyage et résidus dissous. Même si un seul rinçage peut conduire parfois à un niveau suffisant de propreté, il est généralement réalisé une série de rinçages qui s'avèrent être plus efficace en diminuant progressivement la quantité de contaminants. L'élément dominant à ce stade est la qualité de l'eau dont la pureté augmente avec les rinçages : pour les premiers rinçages, il est utilisé de l'eau courante, purifiée, distillée ou de l'eau PPI alors que le rinçage final est réalisé avec de l'eau purifiée ou de l'eau PPI. Il doit être précisé la température à laquelle l'eau de rinçage est employée.
- ✓ Assemblage de l'équipement : lorsque les différentes parties sont sèches, elles sont remontées selon les instructions figurant dans la procédure et avec précaution afin d'éviter la recontamination du matériel.

Pour les méthodes manuelles, il est important de considérer lors de la validation la variabilité en terme d'efficacité selon les opérateurs, en prenant en compte les différentes personnes chargées du nettoyage d'un même équipement.

4.2. Nettoyage semi-automatique

Le nettoyage semi-automatique est constitué d'un enchaînement d'opérations manuelles et automatiques.

Ce type de nettoyage comprend les nettoyages en place (NEP) mobiles et les cabines de lavage ou systèmes équivalents. Ils possèdent des caractéristiques communes avec les systèmes automatiques mais nécessitent une intervention humaine plus importante.

Les systèmes de NEP sont installés sur les équipements sans démontage de façon temporaire le temps du nettoyage, celui-ci étant contrôlé soit automatiquement soit par l'opérateur. Ils sont utilisés pour les containers, la verrerie et pour certains éléments. Ce type de lavage doit assurer un nettoyage uniforme dans tout l'équipement.

4.3. Nettoyage automatique

Ce type de nettoyage permet d'améliorer la reproductibilité compte tenu de l'absence d'intervention des opérateurs au cours du processus de lavage. Mais l'automatisme implique que la machine puisse assurer l'efficacité du nettoyage quel que soit le degré de souillure des équipements.

Les nettoyages automatiques sont généralement des systèmes NEP semblables à ceux utilisés pour les nettoyages semi-automatiques mais contrôlés de manière entièrement automatique. Ils assurent la circulation des solutions de lavage et de rinçage à travers les équipements avec un flux, une température, une agitation et pendant un temps déterminé.

4.4. Conclusion

La validation consiste donc à évaluer l'efficacité du nettoyage en considérant les paramètres suivants :

- ✓ Volumes de liquides utilisés pour le lavage et les rinçages
- ✓ Température de lavage et de rinçage
- ✓ Vitesse et durée d'agitation
- ✓ Flux et pression des liquides
- ✓ Concentration des détergents
- ✓ Qualité chimique et micro-biologique de l'eau
- ✓ Durée et enchaînement des étapes du nettoyage

Ainsi dans le cas où la méthode de nettoyage n'est pas validée, elle peut être améliorée en changeant un ou plusieurs de ces paramètres.

5. Utilisation de détergents et désinfectants (14)

5.1. Détergents

Le nettoyage vise à éliminer les souillures qui adhèrent à un support.

L'efficacité de celui-ci est la résultante de la mise en œuvre combinée de 4 facteurs :

- ✓ Action chimique
- ✓ Action mécanique
- ✓ Température
- ✓ Temps

L'action chimique fait le plus souvent intervenir un produit détergent.

Toutefois, l'objectif du nettoyage étant d'éliminer toute trace de contaminant, il convient de ne pas introduire dans cette étape une nouvelle source de contamination qu'est le détergent quand celui-ci n'est pas strictement nécessaire.

Le choix du détergent dépendra donc :

- ✓ de la nature et de l'état des souillures
- ✓ de la qualité de l'eau utilisée (dureté, caractère corrosif, éventuellement qualité micro-biologique)
- ✓ de la nature du support et de son état (inox, métaux, plastique, caoutchouc)
- ✓ du mode de nettoyage utilisable

5.1.1. Propriétés des détergents

Les détergents suivant leur nature vont avoir différentes propriétés :

- ✓ Mouillant : ils abaissent la tension superficielle de l'eau, améliorent la pénétration
- ✓ Solubilisant : ils favorisent la mise en solution des souillures hydrosolubles, par exemple les protéines
- ✓ Emulsionnant : ils favorisent la mise en solution des corps gras
- ✓ Dispersant, séquestrant : ils favorisent la mise en suspension des matières solides, par exemple poussières, fibres et souillures minérales.

Selon la nature du détergent, celui-ci possédera une ou plusieurs des propriétés précédentes

- ✓ Les agents alcalins permettent, grâce à leurs caractéristiques physico-chimiques, d'éliminer des souillures organiques de différentes natures. Les produits utilisés sont de nature variable, de la formulation la plus simple, soude, potasse, aux formulations plus élaborées renfermant des agents minéraux, séquestrant, tensioactifs et dispersants.
- ✓ Les agents à caractère acide s'adressent aux souillures minérales.
Des solutions d'acides nitrique, phosphorique, voire citrique ou des mélanges d'acides seront le plus souvent utilisées. Ces solutions peuvent être renforcées avec des tensioactifs compatibles en milieu acide.
- ✓ Les agents chélateurs ou séquestrant empêchent la précipitation et la formation de tartre et améliorent le rendement des produits de nettoyage.
- ✓ Les tensioactifs composés d'une partie lipophile et d'une partie hydrophile diminuent la tension superficielle de l'eau. On trouvera des tensioactifs non ioniques, ioniques (cationique ou anionique), et amphotères. Les agents tensioactifs agissent par combinaison de leur pouvoir mouillant, dispersant et émulsifiant.

5.1.2. Critères de choix d'un détergent

- ✓ Le fabricant doit disposer d'un système d'assurance qualité certifié
- ✓ Le fabricant doit être en mesure de fournir les éléments suivants :
 - ✓ Fiche technique
 - ✓ Composition qualitative au minimum
 - ✓ Les informations concernant tout changement de formulation
- ✓ L'établissement utilisateur doit être en possession des éléments liés à la sécurité du produit
- ✓ Chaque conditionnement du produit doit être identifié par un numéro de lot, un certificat de conformité peut être demandé au fournisseur pour chaque numéro de lot.
- ✓ Le produit à l'état pur, dans son emballage d'origine doit être d'une stabilité connue, dans les conditions de stockage précisées dans la fiche technique, la date de péremption doit être connue.
- ✓ Le produit doit être biodégradable et correspondre à la législation sur les rejets.
- ✓ Les conditionnements d'origine du produit ne doivent pas être réutilisables.

- ✓ En fonction de la nature de l'eau le détergent doit contenir plus ou moins de séquestrant. Il doit être facilement et totalement soluble dans l'eau, et tous ses composants facilement rinçables à l'eau.
- ✓ Le détergent ne doit pas présenter de caractère agressif vis à vis des surfaces à nettoyer
- ✓ Le détergent doit être adapté au procédé de nettoyage mis en œuvre (exemple : produit non moussant pour les nettoyages en place)
- ✓ La sélection du détergent est guidée par :
 - ✓ La simplicité de la formulation
 - ✓ La facilité de recherche de trace

Le fabricant doit être capable de fournir une méthode permettant de tracer le détergent.

- ✓ Dans la famille des produits répondant aux critères précédents, la sélection du détergent est enfin définie par le meilleur pouvoir d'élimination de la souillure
- ✓ Si l'installation à nettoyer est une installation multi-produit, on choisit le détergent ayant la plus haute efficacité sur la souillure la plus difficile à éliminer dans une famille donnée de produits fabriqués. Pour les souillures plus faciles à nettoyer, le même détergent est utilisé selon un procédé dont on peut faire varier les paramètres (nombre de cycles, durée, température, concentration, débit, pression, etc.)
- ✓ Un des critères de choix à ne pas négliger est le coût de mise en œuvre du détergent.

| Charge ionique | Nature | Composition | Propriétés | Avantages | Inconvénients |
|----------------|---|---|---|--|--|
| Anionique | Sels d'acide gras Savons | Palmitate, oléates, stéarates, laurates : -sodique (savons durs) -potassiques (savons mous) | Très mouillant Moussant Emulsifiant Dispersant | Très bon détergent | Inopérant en milieu acide Précipitation des ions Ca et Mg en eau dure |
| Anionique | Alkyl sulfates Alkyl éther sulfates | -Lauryl sulfates -Lauryl éthersulfates | Bon pouvoir mouillant Très moussant | Bon marché Gros nettoyage | Biodégradabilité moyenne |
| Anionique | Alkyl sulfonates Alkyl arylsulfonates | -Paraffine sulfonates -Sulfosuccinates -Dodécyl benzènesulfonates | Moussant | Grand pouvoir détergent Insensible à l'eau dure | Incompatibilité avec les cationiques |
| Cationique | Sels d'amines grasses | Ammoniums quaternaires | Bon pouvoir mouillant | Stable en milieu acide Bactéricide Non influencé par la dureté de l'eau Adapté au bio nettoyage | Incompatibilité avec les anioniques |
| Non ionique | Alkylphénol éthoxylé Alcool gras ethoxylé Alkyl polyglucoside | Réaction à l'oxyde d'éthylène avec un alcool à longue chaîne ou un alkyl phénol | Mouillant Dispersant Moussant ou peu moussant | Bon pouvoir détergent Neutre, non irritant Efficace en eau dure ou salée Lavage haute pression | Prix de revient élevé |
| Amphotères | Dérivé de la bétaine Dérivé de la glycine | « Type acide aminé » | | Désinfectant Antistatique Peu agressif | Sensible à la présence d'ions |

Tableau 3: Caractéristiques des principaux détergents

5.2. Désinfectants

La désinfection a pour but de détruire les micro-organismes encore présents au niveau des équipements.

Il existe deux grands types de techniques :

- ✓ La désinfection physique : utilisation de la vapeur ou de l'eau chaude,
Technique relativement coûteuse, difficile à mettre en œuvre et donc les utilisations sont limitées
- ✓ La désinfection chimique : utilisation de produits désinfectants.

Remarque : lors d'une désinfection chimique en cas de faibles charges de souillures, et dans un souci d'optimisation, on pourra combiner la phase détergente avec la phase désinfectante par l'utilisation d'un produit adapté.

5.2.1. Différents types de désinfectants

- ✓ Oxydants halogénés et non halogénés
- ✓ Aldéhydes
- ✓ Ammoniums quaternaires
- ✓ Dérivés biguanidiques
- ✓ Amphotères

Les formulations désinfectantes sont constituées pour la plus part d'association de principes actifs antimicrobiens, ce qui permet un effet synergique avec un large spectre d'activité

L'efficacité antimicrobienne est appréciée par les règles AFNOR de la série T72, les méthodologies permettent de mesurer l'activité de ces produits : bactéricide, fongicide, sporicide et virucide mais également :

- ✓ L'activité en présence de substance interférente : protéines, pH, eau dure et/ou tout autre interférant susceptible d'être rencontré dans les conditions pratiques d'utilisation.
- ✓ L'activité vis à vis de micro-organismes isolés du site industriel et représentatif de son écologie.

| Familles d'antiseptiques | Spectres d'activités | | | | | | | | | | Interférences | | |
|---------------------------------------|----------------------|--------|---------------------|-----------------------------|-------|------------------------------|-----------|----------|--|--------|---------------|--|---|
| | Bactéries | | Spores bactériennes | Champignons | Virus | Inhibition de l'activité par | | Eau dure | | savons | | | |
| | Gram + | Gram - | | | | CNM | Protéines | Eau dure | | | | | |
| Oxydants halogénés ou non | ● | ● | ● | ● | ● | | | | | | | | |
| Alcools | ▲ | ▲ | | ▲ | | | | | | | | | ± |
| Dérivés phénoliques | | | | | | | | | | | | | |
| Dérivés métalliques | + | + | | + | | | | | | | | | ± |
| Biguanides (chlorhexidine) | ● | ● | 0 | Candida + Moississures 0 | | | | | | | | | ± |
| Tensioactifs (ammoniums quaternaires) | ● | ● | 0 | | ● | | | | | | | | ± |
| Aldéhydes | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | ▲ | | | | | | | | ■ |
| Colorants | X | | | | | | | | | | | | ■ |
| Dérivés de l'hydroxyquinoléine | + | + | | | | | | | | | | | ■ |
| Hexamidine | + | + | | + | | | | | | | | | ■ |
| Hexetidine | + | | | + | | | | | | | | | ■ |

Tableau 4 : Propriétés antimicrobiennes des principes actifs entrant dans la composition des antiseptiques et désinfectants

- + : activité inhibitrice de l'ensemble des produits
- X : activité inhibitrice de certains produits
- : activité létale de l'ensemble des produits
- ▲ : activité létale de certains produits
- : inactivation totale par interférence
- ± : inactivation partielle par interférence

Les critères de choix des antiseptiques
A.Crémeux, La lettre de l'infectiologie, 2,3,115-119, 1997

5.2.2. Critères de choix

Il faut tenir compte des critères déjà énoncés pour les détergents.

- ✓ En fonction du besoin, le produit doit présenter une activité désinfectante, qui est appréciée selon les normes européennes et les normes AFNOR en vigueur.
- ✓ Selon les BPF, pour les zones à atmosphère contrôlée, dans le cadre de la fabrication de médicaments stériles, il convient de mettre en place une alternance entre plusieurs désinfectants de formulation différente afin de pallier les problèmes de résistance.
- ✓ Pour les surfaces n'étant pas en contact avec le produit fabriqué, le rinçage du désinfectant n'est pas utile.
- ✓ Il est parfois utile d'utiliser des produits mixtes : détergent et désinfectant

La validation des opérations de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique permet de garantir la maîtrise du procédé. Seule une démarche rigoureuse permet de prendre en compte tous les particularités précédemment citées dans le cadre de l'industrie pharmaceutique.

MISE EN PLACE D'UNE DEMARCHE DE VALIDATION

Les opérations de validation peuvent être effectuées aux différentes étapes de la vie du produit : lors du développement et avant la mise sur le marché, il s'agit alors d'une validation prospective pour évaluer la faisabilité et la reproductibilité du procédé envisagé, ou lors d'une modification du procédé, une nouvelle validation est alors réalisée. Enfin une validation rétrospective peut être faite pour conforter, après mise sur le marché, les résultats de validation prospective ou évaluer les résultats d'un produit commercialisé depuis un certain temps (12).

✓ La validation prospective

La validation du procédé de fabrication est mise en œuvre lors du développement d'un nouveau produit afin d'apporter la preuve lors de la demande d'AMM de la maîtrise des étapes critiques.

Les BPF soulignent au chapitre 5 que « lors de l'adoption d'une nouvelle formule ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise. »

✓ Nouvelle validation ou revalidation

Les BPF, au chapitre 5, mentionnent : « il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus. »

La validation suit le cycle de vie du produit : « les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés. »

✓ La validation rétrospective

Elle est basée sur l'expérience acquise. Il ne doit pas y avoir eu de modification de la formule, du procédé, des locaux ou des équipements. Il s'agit d'un examen critique et rigoureux des données expérimentales accumulées lors de la production, d'une vérification des spécifications et de leurs limites à l'aide d'une analyse statistique des données.

Les méthodes d'analyse et d'essai sont validées pour garantir la fiabilité des résultats. Les données analysées proviennent des dossiers de lots, des bulletins d'analyse des matières premières et des produits finis et des données des contrôles en cours de production.

1. Conditions pré requises à la validation (9)

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

1.1. Configuration et utilisation des locaux et équipements

Il faut décrire la configuration des locaux et des équipements. Les points critiques et les surfaces difficilement accessibles doivent être identifiés. Tous ces aspects doivent être documentés.

1.2. Qualification des locaux et des équipements à nettoyer

Avant la validation, il faut s'assurer que les équipements intervenant lors du nettoyage sont qualifiés et que les caractéristiques environnementales des locaux sont spécifiées et maîtrisées (température, hygrométrie, contamination particulaire, bio-contamination).

1.3. Qualification du personnel chargé du nettoyage

Les opérateurs doivent avoir un niveau de formation théorique et pratique adéquat.

1.4. Qualification du matériel et des agents de nettoyage

1.4.1. Qualification du matériel de nettoyage

Qualifier un matériel de nettoyage, c'est prouver que ce matériel est adapté au mode de nettoyage, qu'il n'altère pas la surface à nettoyer, ne génère ni ne transfère de contaminants.

Le matériel de nettoyage est sélectionné en fonction du niveau de risque pour le produit et l'environnement. Il doit être adapté aux surfaces à nettoyer, et si nécessaire réservé à l'usage exclusif de secteurs bien déterminés.

1.4.2. Qualification des agents de nettoyage

Qualifier un agent de nettoyage, c'est prouver que ce matériel est adapté au mode de nettoyage, qu'il n'altère pas la surface à nettoyer, ne génère ni ne transfère de contaminants.

Les agents de nettoyage doivent être achetés auprès de fournisseurs sélectionnés ou agréés par l'entreprise.

Les fournisseurs doivent garantir la constance de la qualité des agents de nettoyage. En fonction du risque pour le produit, les agents de nettoyage peuvent être identifiés et gérés comme les matières premières. Si l'eau est utilisée comme agent de nettoyage ou de dilution, sa qualité doit être spécifiée.

1.5. Procédure de nettoyage

Pour mettre en œuvre une validation d'un procédé de nettoyage, des modes opératoires doivent être rédigés au préalable. Ceux-ci ont pour fonction de donner des informations détaillées et séquentielles nécessaires à la réalisation du nettoyage.

2. Méthodologie de validation du nettoyage

2.1. Organisation

2.1.1. Méthodes de groupage (16)

Cette étape consiste, dans un premier temps, à dresser un état des lieux des différentes spécialités fabriquées sur le site avec leurs caractéristiques associées, des équipements mis en œuvre au cours des procédés et des procédures de nettoyage utilisées.

Dans un second temps, il est nécessaire de passer à une phase d'optimisation afin de rendre la méthodologie de groupage plus efficace. Cette étape consiste à réduire au maximum le nombre des procédures de nettoyages appliquées sur le site. Ainsi, les pires des cas sélectionnés seront représentatifs d'un maximum de produits fabriqués. Les cas très spécifiques pourront être sortis du champ d'application des procédures générales mais ils feront alors l'objet d'une validation particulière.

Avant d'entamer une méthodologie de groupage, certains éléments doivent être rassemblés :

- ✓ La liste des produits fabriqués ;
- ✓ Les concentrations des principes actifs et/ou des composants majoritaires entrant dans la composition des différentes spécialités ;
- ✓ Les solubilités des PA et/ou des composants majoritaires ;
- ✓ L'activité ou la toxicité des PA et/ou des composants majoritaires ;
- ✓ La nettoyabilité des produits ;
- ✓ La liste des équipements utilisés lors des procédés de fabrication en précisant leur surface et la nature des matériaux ;
- ✓ La liste des procédures de nettoyage existantes.

Cette méthodologie consiste en une approche matricielle comportant plusieurs étapes qui devront être largement documentées afin de rendre la démarche accessible et transparente.

La constitution des matrices est réalisée à l'aide des informations recueillies précédemment. Elles permettent en final le choix du « pire des cas retenu » pour réaliser les validations.

Ces méthodes de groupage présentent certains avantages :

- ✓ Réduction du nombre d'essais
- ✓ Meilleure connaissance des procédés d'un site
- ✓ Uniformisation des procédures de nettoyage
- ✓ Diminution du nombre de méthodes analytiques à valider
- ✓ Possibilité de ne pas revalider la totalité d'un procédé lorsqu'un nouveau produit est introduit sur le site (lorsque celui ci ne correspond à un des pires cas)
- ✓ Gain de temps et d'argent.

Cependant cette méthodologie présente certaines limites :

- ✓ Faire du sur-nettoyage dans certains cas
- ✓ Difficulté de faire du groupage au niveau des équipements
- ✓ Revalider l'ensemble d'un procédé si le nouveau produit est plus critique que le pire des cas
- ✓ Solidité du raisonnement : il est important de documenter et de justifier tous les choix réalisés

2.1.2. Sélection du ou des contaminants à rechercher

Le choix du contaminant dépend de la nature et du niveau de risque des produits.

Comme nous l'avons vu précédemment, la contamination peut être :

- ✓ Chimique

Dans ce cas, elle est représentée par les principes actifs, les excipients, les agents de nettoyage, etc....

Lorsque la recherche de tous les contaminants n'est pas possible, il est possible de regrouper les contaminants selon des critères pharmacologiques, toxicologiques, de solubilité, de facilité de nettoyage ou de dosage. La validation d'un élément entraîne la validation de tous les éléments du groupe.

- ✓ Micro-biologique

Dans ce cas, elle est appréciée par le dénombrement des germes totaux ou des germes spécifiques.

✓ Particulaire

Dans ce cas, elle est évaluée par le dénombrement des particules, éventuellement par la détermination de la taille et de la nature des particules.

2.1.3. Sélection des équipements et des surfaces générales

Pour évaluer le risque pour le produit final, les surfaces à considérer sont celles liées directement à l'ensemble du procédé de fabrication.

Le choix des équipements et des surfaces générales prend en compte selon le cas, l'accessibilité, la conception, la fonction, le mode de fonctionnement et les points critiques, la forme et les matériaux utilisés.

2.1.4. Sélection des critères d'acceptation

2.1.4.1. Paramètres de détermination

Les critères d'acceptation doivent être déterminés de manière scientifique et doivent être vérifiables. Les différents paramètres à prendre en compte sont les suivants :

- ✓ Paramètres liés au contaminant : nature, potentiel pharmacologique, toxicologique et allergique, limites de détection et de quantification ;
- ✓ Paramètres liés à l'équipement : surfaces en contact avec le produit, points critiques, capacité ;
- ✓ Paramètres liés au lot : taille de lot ;
- ✓ Autres paramètres : facteur de sécurité, conditions les plus défavorables.

Il est courant de trouver des limites exprimées en ppm de contaminants par lot de produit.

Cette unité est intéressante si elle a une correspondance avec la quantité à laquelle le malade est exposé, permettant ainsi de déterminer l'absence d'effets sur l'organisme d'une éventuelle exposition chronique à ces petites quantités de produit. La limite d'acceptation correspondrait ainsi à une quantité de produit négligeable d'un point de vue pharmacologique, c'est à dire sans aucun effet sur l'organisme.

Trois principales limites d'acceptation sont souvent prises en compte :

- ✓ Pas plus de 1/1000 de la dose d'un produit ne doit apparaître dans la dose maximale journalière d'un autre produit ;
- ✓ Pas plus de 10ppm d'un autre produit ne doivent être présent dans un autre produit ;
- ✓ Aucun résidu ne doit être visible sur l'équipement de production après nettoyage. Il est à noter qu'un produit peut remplir les deux premiers critères sans respecter ce dernier : les équipements doivent être au moins nettoyés jusqu'à ce que la quantité résiduelle soit assez faible pour ne plus être visible.

2.1.4.2.Exigences réglementaires

Il n'existe pas d'exigences réglementaires ; il convient à chacun de fixer et de justifier les critères d'acceptation qui sont le mieux appropriés à son activité. Dans tous les cas, on prendra soin d'intégrer les conditions les plus défavorables.

2.1.5. Sélection des méthodes de prélèvement

Il existe trois principales méthodes de prélèvement :

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

La méthode de prélèvement est choisi en fonction du contaminant à rechercher, de l'équipement, de sa facilité de mise en oeuvre et du rendement de récupération.

Les points et le nombre de prélèvement sont définis avec souci d'intégrer les conditions les plus défavorables : les points critiques sont pris en compte. Dans tous les cas, le rendement de prélèvement doit être évalué et suffisant.

2.1.5.1.Condition préalable : contrôle visuel

L'objectif attendu d'une méthode de nettoyage est au minimum l'obtention d'une surface générale ou d'un équipement visuellement propre, c'est à dire exempt de traces ou particules visibles à l'œil nu. Aucun prélèvement ne sera effectué si ce résultat n'est pas atteint.

Pour un équipement affecté à un seul produit, ce contrôle peut constituer à lui seul un critère d'acceptation. Pour un équipement affecté à plusieurs produits, ce contrôle subjectif est un préalable mais ne constitue pas à lui seul un critère d'acceptation. Dans le cas d'un contrôle visuel satisfaisant, une autre méthode d'évaluation est mise en œuvre.

2.1.5.2. Prélèvement de surface

Le prélèvement de surface peut s'appliquer à tous les équipements, quelle que soit la nature des surfaces, à condition que les points à prélever soient accessibles.

Un plan d'échantillonnage doit être conçu pour mettre en évidence une hétérogénéité de la répartition des contaminants.

Un équipement n'étant jamais contaminé de façon homogène, plusieurs prélèvements sont nécessaires afin de 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.

Il existe deux méthodes générales :

- ✓ Par essuyage ou écouvillonnage
- ✓ Par contact

Pour les équipements, le rendement de prélèvement du contaminant doit être validé. La méthode par essuyage doit être validée. Les méthodes par essuyage ou écouvillonnage ne sont pas faciles à standardiser car certains paramètres sont très variables suivant le manipulateur : force de frottement, vitesse d'exécution, risque de redéposition du contaminant. Au contraire, la méthode par contact est plus facile à standardiser car les variables se limitent au temps de contact et à la force d'application.

Quelle que soit la technique utilisée, le protocole de prélèvement doit être décrit avec précision .

2.1.5.3. Prélèvement de solution de rinçage

Cette méthode s'applique particulièrement aux équipements qui présentent des points difficilement accessibles ou dont le démontage est délicat.

Le choix du solvant dépend :

- ✓ Solubilité du contaminant recherché
- ✓ Nature de la surface à prélever
- ✓ Facilité et sécurité de manipulation
- ✓ Coût

Le principal intérêt de cette méthode réside dans le prélèvement des contaminants de la surface totale. La quantité de solvant doit être connue.

Les trois méthodes les plus utilisées sont les suivantes :

- ✓ Par remplissage, agitation ou circulation pendant un temps déterminé suivi d'une vidange
- ✓ Par trempage de pièces, petit matériel dans un volume de solvant pendant un temps déterminé
- ✓ Par rinçage d'un matériel dans des conditions définies.

Dans le cas de prélèvement de solutions de rinçage, le traitement des prélèvements est plus simple que dans le cas du prélèvement de surface.

2.1.5.4. Méthode placebo

Cette méthode consiste à effectuer des prélèvements sur placebo préparé dans les mêmes conditions, avec les mêmes équipements et nettoyés selon le même protocole opératoire.

Deux possibilités existent :

- ✓ Placebo réel : formule sans principe actif
- ✓ Placebo spécifique : formule contenant un nombre limité d'excipients

Partant du fait que la contamination résiduelle n'est pas répartie de manière homogène, l'échantillonnage doit être effectué en conséquence.

Dans le cas d'une cuve de fabrication le prélèvement sera effectué lors de la vidange à différents temps : début, milieu et fin.

2.1.5.5. Différentes méthodes de prélèvement

Les avantages et inconvénients des différentes méthodes d'échantillonnage sont rassemblés dans le tableau suivant :

| Méthode de prélèvement | Avantages | Inconvénients |
|------------------------|--|--|
| Prélèvement de surface | <ul style="list-style-type: none"> -adapté à des équipements variés -cartographie chiffrée de la contamination résiduelle | <ul style="list-style-type: none"> Nécessité de déterminer : -rendement de prélèvement -rendement d'extraction -interférences liées au support -calcul de surface |
| Solution de rinçage | <ul style="list-style-type: none"> -facilité de mise en œuvre possibilité d'échantillonner des surfaces difficilement accessibles -inutile de calculer les surfaces | <ul style="list-style-type: none"> -cartographie chiffrée de la contamination résiduelle impossible -non utilisable pour certains équipements |
| Placebo | <ul style="list-style-type: none"> -simulation des conditions de fabrication -mise en œuvre facile | <ul style="list-style-type: none"> -utilisable uniquement si récupération facile du produit -non utilisable pour les formes solides -coût élevé |

Tableau 5: Comparaison des différentes méthodes de prélèvement

Seule la méthode de prélèvement de surface est préconisée par la FDA, cependant, le prélèvement des eaux de rinçage est tolérée. L'idéal est de combiner les deux méthodes : prélèvement de surface et d'eaux de rinçage.

2.1.6. Sélection et validation des méthodes d'analyse

2.1.6.1. Critères de choix

La méthode d'analyse est choisie en fonction de certains critères :

- ✓ Validation de la méthode :
 - Sensibilité
 - Seuil de détection
 - Spécificité
 - Linéarité
 - Exactitude
 - Répétabilité
 - Reproductibilité
- ✓ Facilité de mise en œuvre
- ✓ Matériel disponible
- ✓ Coût
- ✓ Méthode de prélèvement
- ✓ Expérience acquise

2.1.6.2. Analyses physico-chimiques

Les méthodes présentées sont les plus fréquemment utilisées cependant la liste n'est pas exhaustive.

Ces méthodes peuvent être classées en fonction de leur facilité de mise en œuvre :

- ✓ Méthodes rapides, faciles à mettre en œuvre :
 - Caractères organoleptiques
 - Résistivité/conductivité
 - pH
 - Dosage acide/base
 - Perte à la dessiccation
 - Spectrophotométrie UV-visible
- ✓ Méthodes plus élaborées :
 - Chromatographie couche mince (CCM)
 - Chromatographie en phase liquide (CLHP)

- Chromatographie en phase gazeuse (CPG)
- Méthodes biochimiques
- Carbone organique total (COT)

Le tableau suivant présente les caractéristiques des différentes méthodes d'analyse précitées :

| Méthodes d'analyse | Caractéristiques | | | | | Application |
|----------------------------|------------------|-------------|----------|------------|------|-------------------|
| | Sensibilité | Spécificité | Rapidité | Simplicité | Coût | |
| Caractères organoleptiques | + | + | +++ | +++ | + | |
| Conductivité | ++ | + | +++ | +++ | ++ | Détergent |
| pH | ++ | + | +++ | +++ | ++ | Détergent |
| Dosage acide/base | ++ | + | ++ | ++ | ++ | Détergent |
| Perte à la dessiccation | ++ | + | ++ | ++ | + | |
| Spectrophotométrie | +++ | ++ | ++ | +++ | ++ | |
| CCM | ++ | +++ | ++ | ++ | ++ | |
| CLHP | +++ | +++ | ++ | + | +++ | |
| CPG | +++ | +++ | ++ | + | +++ | Composés volatils |
| Biochimie | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ | Protéines |
| COT | +++ | non | ++ | ++ | +++ | |

Tableau 6: Caractéristiques des différentes méthodes d'analyses physico-chimiques

2.1.6.3. Analyses micro-biologiques

Différentes méthodes d'analyses micro-biologiques sont disponibles, certaines d'entre elles sont décrites à la Pharmacopée Européenne (PE) :

- ✓ Filtration sur membrane (PE)
- ✓ Ensemencement direct (PE)
- ✓ ATP-métrie
- ✓ Fluorescence

Le tableau suivant rassemble les caractéristiques de ces méthodes d'analyse :

| Méthodes d'analyse | Fiabilité | Rapidité | Simplicité | Cout | Identification |
|------------------------------|-----------|----------|------------|------|----------------|
| Incubation Gélose contact | +++ | 2-5 j | +++ | + | Oui |
| Ensemencement direct | +++ | 14 j | +++ | + | Oui |
| Filtration sur membrane | +++ | 7 j | +++ | + | Oui |
| ATP-métrie | + | 3-5 min | +++ | ++ | Non |
| Epifluorescence | ++ | 1-2 h | ++ | +++ | Oui |

Tableau 7: Caractéristiques des différentes méthodes d'analyses micro-biologiques

2.1.6.4. Analyses particulières

Deux types de méthodes d'analyse existent :

- ✓ Comptage particulière sur les surfaces (utilisation d'un compteur particulière à source laser infrarouge)
- ✓ Méthodes d'identification :
 - Microscopie électronique couplée à la spectroscopie à rayons X
 - Microscopie à balayage Auger à émission de champ
 - Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

2.1.7. Détermination du nombre d'essais

Le nombre d'essais à réaliser doit être défini avant de commencer la validation. Il est communément admis qu'un minimum de trois essais est à réaliser.

2.1.8. Elaboration de la documentation

Le protocole est écrit en accord avec la procédure générale de validation, il décrit les conditions mises en œuvre pour la validation. Chaque choix concernant les modes de prélèvement, d'analyse et les critères d'acceptation doit être justifié.

2.2. Rédaction du protocole de validation

Un protocole de validation doit être établi et approuvé préalablement à la validation.

Il devra comprendre les éléments suivants :

- ✓ Définition des objectifs à atteindre
- ✓ Procédé de nettoyage (type d'équipement, nature des surfaces, type de produits à nettoyer, références des procédures de nettoyage,..)
- ✓ Description des tests à effectuer (méthodes de prélèvement, d'analyse, critères d'acceptation,...)
- ✓ Documents d'enregistrement de la validation.

2.3. Rédaction du rapport

Le rapport de validation est établi après la validation. Ce document a pour fonction d'analyser les données brutes dans le but d'établir une tendance ou de prendre une décision.

Les conclusions du rapport doivent être claires et objectives. Elles doivent conduire à des propositions et des recommandations pour améliorer, changer ou entériner les procédures de nettoyage.

2.4. Programmation des re-validations

La validation de nettoyage doit être renouvelée périodiquement selon une fréquence qui tient compte des spécificités liées à l'activité ou ponctuellement lors d'un changement d'équipement, d'un agent de nettoyage ou de la procédure de nettoyage elle-même.

La validation se déroule donc en trois phases:

- ◆ Une première phase au cours de laquelle le protocole de validation est rédigé.
- ◆ La seconde phase consiste à mettre en œuvre les opérations à proprement parler
- ◆ Les résultats sont ensuite analysés afin de rédiger un rapport de validation.

La validation du nettoyage de l'OLSA 1000 permet d'illustrer cette démarche

**VALIDATION DU NETTOYAGE ET DE
LA DECONTAMINATION D'UN
MELANGEUR OLSA 1000**

1. Objectifs

L'objectif est de mettre au point puis de vérifier l'efficacité et la reproductibilité des opérations de nettoyage et décontamination des équipements de la plate forme OLSA 1000 afin de prévenir les contaminations croisées et bactériennes.

2. Domaine d'application

2.1. Equipements

Localisation : Fabrication

- La plate forme OLSA 1000 est constituée de trois cuves :
 - Un mélangeur (MCD) d'une capacité de 1000L équipé d'une ancre, d'une hélice et d'une turbine,
 - Une phase aqueuse (PA) d'une capacité de 800L équipée d'un agitateur,
 - Un fondoir (PG) d'une capacité de 750L équipé d'une ancre et d'une hélice.

Annexe 1 : Schéma de l'installation

- Les flexibles utilisés pour le transfert des phases annexes et pour la sortie du vrac.

2.2. Produits

Le tableau suivant rassemble les produits fabriqués sur cet équipement ainsi que les cuves utilisées lors du procédé de fabrication :

| Code semi fini | Libellé | Formule |
|-----------------------|--------------------------|----------------|
| 50644 | Lotion démaquillant yeux | HC 857 |
| 99706 | Baume hydratant | NS 5080 |
| 105259 | Sérum apaisant | FA 758 |
| 108967 | Crème au Mèlilot | PN 783 |
| 108968 | Hydrance riche | ND 1677 |
| 108970 | Soin AR été | ND 1686 |
| 117971 | Emulsion fluide | FM 3305 |
| 118040 | Soin apaisant yeux | VM 355 |
| 119763 | Cicalfate | NV 1148 |
| 600934 | Cold cream noyau | NM 1705 |
| 601849 | Lait atopie QD | FA 1107 |
| 604058 | Acné spot | GB 1557 |
| 604059 | Whitening essence | GB 1597 |

Tableau 8: Liste des produits fabriqués sur l'OLSA 1000

3. Documentation applicable

3.1.Principe

- Les opérations de nettoyage se déroulent en trois étapes :
 - Une première étape de débouillage à l'eau chaude,
 - Un nettoyage à chaud et sous agitation à l'aide d'une solution détergente,
 - Un rinçage à l'eau de ville.

- Le nettoyage est suivi d'une décontamination chimique, la solution décontaminante est rincée à l'eau thermale d'Avène.

L'eau thermale d'Avène, provenant d'une nappe située à 1000m de profondeur, se définit par la qualité et la constance de sa composition :

- Equilibre Ca/Mg
- Faiblement minéralisée (extrait sec 210mg/L)
- pH neutre
- Température 25,6°C

Les détergents utilisés sont les suivants :

- COSA CIP 92: c'est un détergent alcalin contenant également des tensioactifs qui permet d'éliminer des souillures de différentes natures (émulsions blanches, phase grasse,...).
- COSA CIP 95: détergent alcalin ne contenant pas de tensioactif, utilisé en général en association avec un additif.
- COSA PUR 83: additif liquide aux détergents alcalins qui permet l'élimination des pigments.
Cet additif est utilisé en association avec le COSA CIP 92.
- COSA PUR 85: additif liquide oxydant (contient du peroxyde d'hydrogène) qui permet l'élimination de gels difficile à nettoyer (par exemple gel à base de carbopol).
Cet additif peut être associé au COSA CIP 92 ou au COSA CIP 95

Un seul décontaminant est disponible :

- P3 Oxonia, décontaminant à base d'acide peracétique.

3.2. Modes opératoires

Ces opérations sont décrites dans les consignes suivantes :

- ✓ FAB/C/014 : Nettoyer les réacteurs et cuves annexes fixes
- ✓ FAB/C/015 : Décontaminer les réacteurs et les cuves annexes fixes
- ✓ FAB/C/005 : Rincer les réacteurs et les cuves annexes fixes

4. Eléments à valider

4.1. Points critiques du nettoyage et de la décontamination :

- Piquages supérieurs du dôme du mélangeur
- Vanne supérieure utilisée pour l'introduction des matières premières dans le mélangeur.
- Vanne de fond de cuve
- Systèmes d'agitation de chaque cuve
- Flexibles utilisés pour le transfert des phases annexes et pour la sortie du vrac.

4.2. Organisation des essais

Les opérations de nettoyage et décontamination doivent être validées sur chaque équipement utilisé lors de la fabrication :

- Le mélangeur,
- La phase aqueuse,
- Le fondoir,
- Les flexibles.

Tous ces équipements ne sont pas utilisés systématiquement lors de la fabrication d'un produit.

Les produits fabriqués sur l'OLSA 1000 sont variés et de nature différente ainsi une classification des différentes phases annexes peut être réalisée :

- ✓ Des phases annexes ne nécessitant pas de détergent
- ✓ Des phases annexes faciles à nettoyer nécessitant du COSA CIP 92

5. Méthodologie

5.1. Vérification de l'application des consignes

5.1.1. Nettoyage du mélangeur et des cuves annexes

- Nettoyage de la vanne supérieure (démontage, nettoyage avec solution de Break Up à 2%, rinçage et remontage)
- Conditions du débouillage (jet, température, durée)
- Conditions d'actions du détergent (température, concentration, agitation, durée)
- Rinçage de la solution détergente (boules de lavage ou jet, température durée)
- Rinçage à l'eau d'Avène (volume)
- Vérification de la propreté visuelle des équipements (sortie de cuve, systèmes d'agitation, parois, dôme, vanne supérieure, flexibles)
- Nettoyage de l'extérieur de l'appareil

5.1.2. Décontamination du mélangeur et des cuves annexes

- Conditions d'action du décontaminant (eau d'Avène, concentration, homogénéisation, durée d'action)
- Décontamination des flexibles (pose du clamp et ouverture de la vanne de fond de cuve)
- Vaporisation de la solution décontaminante (paroi dôme agitation, vanne supérieure)
- Conditions du rinçage du décontaminant (eau d'Avène, parois, dôme, agitations, durée)

Lors de chaque essai un compte rendu du protocole suivi est réalisé et enregistré sous forme de bulletin de résultats.

Annexe 3 : feuilles de résultat vierges

5.2. Efficacité du nettoyage et de son rinçage

5.2.1. Points de contrôle et prélèvements

Des prélèvements des eaux de rinçage sont effectués afin de tester l'efficacité du nettoyage.

Un volume de 100mL d'eaux de rinçage est prélevé au niveau de l'extrémité du flexible relié à l'égout dans un flacon propre et sec en verre.

Un témoin sur l'eau de ville est également prélevé dans les mêmes conditions au niveau du jet de la plate forme OLSA1000.

Ces prélèvements sont ensuite identifiés.

Annexe 4 : schéma des points de prélèvements : eaux de rinçage

5.2.2. Méthodes de contrôle

5.2.2.1. Recherche des traces du produit précédent

Le traceur du produit précédent est le composé de la formule dosable par le laboratoire de contrôle qualité. Celui ci est dosé par la technique utilisée par le laboratoire selon les documents en vigueur.

Lorsque la phase ne contient pas de composé dosable mais est à base de soude, il est possible de s'assurer de l'élimination du produit précédent en mesurant le pH des eaux de rinçage.

5.2.2.2. Recherche des traces de détergents

Méthodes de contrôle :

| Détergent | COSA CIP 92 | COSA CIP 95 | COSA PUR 83 | COSA PUR 85 |
|-----------|---------------------------------|--|--|-------------------------------|
| Analyses | Mesure du pH Test au camphre | Mesure du pH Mesure de la conductivité | Mesure du pH Mesure de la conductivité | Mesure du pH Peroxyde test |

Tableau 9: Méthodes de recherche de traces de détergent

Ces analyses sont à effectuer en respectant l'ordre de présentation.

5.2.2.2.1. Mesure du pH

La mesure du pH, effectuée à titre indicatif, permet de mettre en évidence la présence de détergent.

Si la différence de pH entre la solution à analyser et l'eau du réseau est supérieure à une unité, cela confirme la présence de détergent dans les eaux de rinçage.

5.2.2.2.2. Peroxyde-test

Ce test permet d'évaluer la concentration du COSA PUR 85.

Mode opératoire :

Prélever une bandelette et reboucher le tube immédiatement.

Plonger la bandelette une seconde dans la solution à analyser en veillant à ce que la zone réactionnelle soit totalement imbibée.

Retirer la bandelette, la secouer pour éliminer l'excédent de liquide, attendre 15 secondes et comparer la zone réactionnelle à l'échelle colorimétrique figurant sur le tube.

Noter la référence des bandelettes

Le résultat est exprimé en mg/L d'H₂O₂.

Ce résultat est ensuite à convertir en ppm de COSA PUR 85.

0,5 mg/L H₂O₂ correspond à 2 ppm de COSA PUR 85

5.2.2.2.3. Test au camphre

Le test au camphre permet d'évaluer la teneur résiduelle en COSA CIP 92 dans les eaux de rinçage.

Mode opératoire :

Dans un bêcher de 150 mL extrêmement propre, introduire 100 mL de la solution à analyser.

Laisser tomber quelques grains de camphre.

➤ Le test est positif si les grains restent immobiles :

⇒ teneur en COSA CIP 92 >5 ppm

➤ Le test est négatif si les grains s'agitent

Cet essai doit être réalisé en diluant le prélèvement au quart.

5.2.2.2.4. Mesure de la conductivité

La mesure de la conductivité permet d'évaluer la concentration des détergents suivants :

- COSA PUR 83
- COSA CIP 95

Mode opératoire :

Calibrer le conductimètre avec la solution de KCl à 1%.

Rincer l'électrode avec de l'eau distillée puis l'essuyer.

Plonger l'électrode dans la solution à analyser.

Lire le résultat.

La valeur est ensuite à comparer avec la valeur de conductivité obtenue sur le témoin d'eau de ville.

La teneur en détergent est inférieure à 20ppm si la différence entre la conductivité du prélèvement et la conductivité de l'eau de ville est :

- Inférieure à 6 μ S/cm pour le COSA CIP 95
- Inférieure à 2,5 μ S/cm pour le COSA PUR 83

NB : les analyses sont à effectuer rapidement après le prélèvement.

5.3. Efficacité de la décontamination et de son rinçage

5.3.1. Points de contrôle et prélèvements

Afin de tester l'efficacité de la décontamination deux types de prélèvements sont effectués : des prélèvements d'eaux de rinçage et des prélèvements de surface.

5.3.1.1. Eaux de rinçage

Afin de tester l'efficacité du rinçage du décontaminant, l'analyse est effectuée au cours du rinçage au niveau du fond de la cuve et au niveau de l'extrémité du flexible relié à l'égout.

Ce test est également réalisé au niveau des parois, du dôme et de la vanne supérieure.

Le test est effectué pour différents volumes de rinçage : 100L, 150L, 200L, 250L et 300L.

Afin de tester l'efficacité de la décontamination, des prélèvements sont également réalisés à la fin du rinçage à l'eau d'Avène. Cependant avant d'effectuer ce test, il faut s'assurer que la teneur résiduelle en décontaminant est conforme aux normes fixées.

Mode opératoire :

Mettre des gants stériles et un masque

Vaporiser de l'éthanol au niveau de la sortie de la cuve et de l'extrémité du flexible relié à l'égout.

Prélever 500mL d'eaux de rinçage à chaque point de prélèvement dans un récipient stérile.

Un témoin sur l'eau d'Avène est prélevé dans les mêmes conditions au niveau du point d'eau de la plate forme OLSA 1000.

Ces prélèvements sont ensuite identifiés.

Annexe 4 : schéma des points de prélèvements : eaux de rinçage

5.3.1.2. Prélèvements de surface

Deux types de prélèvements de surface sont réalisés : des écouvillons et des empreintes gélosées au niveau de certaines zones :

- Dôme (pour le mélangeur et le fondoir)
- Parois (pour le mélangeur , la phase aqueuse et le fondoir)
- Vanne supérieure (pour le mélangeur)
- Sortie de cuve (pour le mélangeur, la phase aqueuse et le fondoir)
- Extrémité du flexible relié à l'égout (pour le mélangeur, la phase aqueuse et le fondoir)

Annexe 4 : Schéma des points de prélèvements : prélèvements de surface

Lors de premiers essais seuls des écouvillons sont réalisés, puis des empreintes gélosées sont réalisées au niveau des surfaces planes : parois et dôme.

5.3.2. Méthode de contrôle

5.3.2.1. Recherche du décontaminant

Effectuer le test peroxyde (cf. 5.2.2.2.2) au niveau des points de contrôle.

5.3.2.2. Contrôles bactériologiques

5.3.2.2.1. Eaux de rinçage et écouillons

Filtration à travers une membrane de 0,22 μ stérile.

Incuber les membranes sur un milieu TSA à 32°C pendant 5 jours.

Dénombrer et identifier les colonies par repiquage.

5.3.2.2.2. Empreintes gélosées.

Mettre à l'étuve 2 jours à 32°C puis 5 jours à 22°C.

Dénombrer et identifier.

6. Critères d'acceptation

6.1. Nombre d'essais

Les essais doivent être en nombre suffisant pour valider chaque critère à savoir :

- ✓ 3 essais conformes pour les représentants critiques en terme de nettoyabilité et en terme de traceur (solubilité et concentration) ;
- ✓ 1 essai conforme pour les représentants non critiques mais dont une phase annexe est critique en terme de nettoyabilité ou de traceur.

Si cet essai n'est pas conforme, il devra être renouvelé au minimum trois fois.

6.2. Nettoyage

6.2.1. Efficacité du nettoyage

- Propreté visuelle des équipements : vérification de la propreté au niveau des surfaces intérieures et au niveau des points critiques énumérés au paragraphe 4.1.
- Limpidité des prélèvements
- Absence du produit précédent : la concentration du produit précédent doit être diminuée par 1000 par rapport à sa concentration initiale dans l'équipement.

Dans le cas où seule la mesure du pH est possible, celui-ci ne doit pas s'éloigner de plus d'une unité pH par rapport au pH du témoin.

Annexe 5 : marqueurs de chaque produit testé

6.2.2. Efficacité du rinçage

- Le pH des eaux de rinçage ne doit pas s'écarter de plus d'une unité pH par rapport au pH de l'eau de ville. Ce paramètre n'est qu'un indicateur
- Teneur résiduelle en détergent

Pour définir le critère d'acceptation, il faut prendre en compte :

- ✓ Le potentiel toxicologique des détergents par le calcul du MACO

MACO : quantité maximale de produit pouvant être transféré sans risque à un autre produit.

| Détergent | COSA CIP 92 | COSA CIP 95 | COSA PUR 83 | COSA PUR 85 |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| DL50 (mg/kg) | 4200 | 760 | 1426 | 3100 |
| NOEL (mg) | 2,1 | 0,38 | 0,713 | 1,55 |
| MACO (mg) | 88200 | 15960 | 29940 | 65100 |

Tableau 10: Calcul du MACO des détergents

Le MACO tient compte de la dose létale 50 du détergent (DL 50), des tailles de lot, de la plus grande dose journalière administrée et d'un facteur de sécurité fixé à 100 en fonction de la voie d'administration (topique)

Cette quantité est la quantité maximale acceptable dans l'équipement à l'issu du nettoyage. En admettant qu'à la fin du rinçage, il reste au maximum 1L d'eau dans l'équipement et que tout le détergent est solubilisé, la teneur maximale de détergent admissible dans les eaux de rinçage est de 15960ppm pour le COSA CIP 95 (détergent dont la DL 50 est la plus élevée).

✓ Les contraintes de production

Lors de la mise au point du protocole de nettoyage, il a été admis que la durée de rinçage ne devait pas excéder 15 minutes. Avec un tel rinçage, des essais préliminaires ont montré que la teneur en détergent est inférieure à 20ppm.

Le critère d'acceptation a donc été fixé à 20ppm.

6.3. Décontamination

6.3.1. Efficacité de la décontamination

- ✓ Eaux de rinçage : le nombre de germes revivifiants doit être inférieur à 30UFC par litre
- ✓ Ecouillons : absence de pousse
- ✓ Empreintes gélosées : 5UFC par boîte.

6.3.2. Efficacité du rinçage

Les eaux de rinçage ne doivent pas contenir de décontaminant donc le critère d'acceptation correspond à la limite de détection de la méthode d'analyse à savoir 0,5ppm de peroxyde d'hydrogène.

7. Résultats bruts

L'efficacité du nettoyage et l'efficacité de la décontamination ont été testées de manière indépendante

7.1. Résultats de l'efficacité du nettoyage

Le tableau suivant présente en fonction des classes de nettoyabilité et des produits critiques/non critiques :

- ✓ Le nombre d'essais à réaliser ;
- ✓ Le nombre d'essais réalisés ;
- ✓ Le nombre d'essais réalisés conformes.

Les résultats détaillés sont représentés dans les tableaux des pages suivantes.

| Equipement | Classe | Représentant | Nombre d'essais à réaliser | Nombre d'essais conformes/nombre d'essais réalisés |
|------------------------|--------|-----------------------|----------------------------|--|
| Cuve « phase aqueuse » | PA-1 | Cold cream noyau | 3 | 1/1 |
| | PA-2 | Hydrance riche | 3 | 3/3 |
| | PA-3 | Emulsion fluide | 3 | 1/1 |
| Soin apaisant yeux | | 3 | 1/1 | |
| Fondoir | PG | Whitening essence | 3 | 1/1 |
| Mélangeur | MCD-1 | Cold cream noyau | 3 | 1/1 |
| | | Hydrance riche | 3 | 3/3 |
| | | Emulsion fluide | 1 | 1/1 |
| | | Soin apaisant yeux | 1 | 0/0 |
| | | Whitening essence | 1 | 1/1 |
| | MCD-2 | Crème au Mélilot | 3 | 0/1 |
| | | Démaq confort yeux | 3 | 0/2 |
| | MCD-3 | Soin anti rougeur été | 3 | 0/0 |

Tableau 11: Résultat de l'efficacité du nettoyage

Classe PA-1 :

| N° de lot | Date | Efficacité du nettoyage | |
|-----------|----------|-------------------------|-----------------------|
| | | Propreté visuelle | Recherche du marqueur |
| AV717 | 03/06/02 | Norme Propre | Résultat Propre |
| | | Norme | Résultat |
| | | Propre | pH<8,43 |
| | | | pH=8,01 |

a. Représentant : Cold cream noyau (600934)

Classe PA-2 :

Représentant : Hydrance riche (611564)

| N° de lot | Date | Efficacité du nettoyage | | Efficacité du rinçage | |
|-----------|----------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|
| | | Propreté visuelle | Recherche du marqueur | pH | Test au camphre |
| AV400 | 28/05/02 | Propre | CONFIDENTIEL | Norme | Résultat |
| AV402 | 29/05/02 | Propre | CONFIDENTIEL | 6,56-8,56 | 8,25 |
| AV406 | 21/06/02 | Propre | CONFIDENTIEL | 6,82-8,82 | 8,20 |
| AV407 | 02/07/02 | Propre | CONFIDENTIEL | 6,90-8,90 | 8,26 |
| | | | | 6,85-8,85 | 8,15 |
| | | | | | <20 ppm |
| | | | | | <20 ppm |

Classe PA-3:

Emulsion fluide

| N° lot | Date | Efficacité du nettoyage | | Efficacité du rinçage | |
|--------|----------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| | | Propreté visuelle | Recherche du marqueur | pH | conduktivité |
| AV939 | 27/06/02 | Propre | NA | Norme | Résultat |
| | | Propre | NA | 6,91-8,91 | 8,18 |
| | | | | <20 ppm | <20 ppm |
| | | | | | <20 ppm |

NA: Non applicable

Soin apaisant yeux

| N° lot | Date | Efficacité du nettoyage | | Efficacité du rinçage | |
|--------|----------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| | | Propreté visuelle | Recherche du marqueur | Peroxide test | conduktivité |
| AV611 | 24/06/02 | Propre | CONFIDENTIEL | Norme | Résultat |
| | | Propre | CONFORME | 6,80-8,80 | 8,34 |
| | | | | <20 ppm | <20 ppm |
| | | | | | <20 ppm |

Tableau 12: Résultats de l'efficacité du nettoyage de la cuve "phase aqueuse"

Classe PG :

Représentant : Whitening essence

| N° de lot | Date | Efficacité du nettoyage | | | Efficacité du rinçage | | | | |
|-----------|----------|-------------------------|----------|-----------------------|-----------------------|-----------|-----------------|---------|---------|
| | | Propreté visuelle | | Recherche du marqueur | pH | | Test au camphre | | |
| | | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat | | |
| AV 113 | 14/06/02 | Propre | Propre | CONFIDENTIEL | CONFORME | 6,78-8,78 | 8,19 | <20 ppm | <20 ppm |

Tableau 13: Résultats de l'efficacité du nettoyage du fondoir

Classe MCD-1 :

Cold cream noyau

| N° de lot | Date | Efficacité du nettoyage | | | | Efficacité du rinçage | | | |
|-----------|----------|-------------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------|----------|
| | | Propreté visuelle | | Recherche du marqueur | | pH | | Test au camphre | |
| | | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat |
| AV717 | 27/05/02 | Propre | Propre | CONFIDENTIEL | NR | 6,56-8,56 | 8,06 | <20 ppm | >10ppm |
| AV719 | 11/07/02 | Propre | Propre | CONFIDENTIEL | CONFORME | 6,62-8,62 | 7,84 | <20 ppm | <20 ppm |

Hydrance riche

| N° de lot | Date | Efficacité du nettoyage | | | | Efficacité du rinçage | | | |
|-----------|----------|-------------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------|----------|
| | | Propreté visuelle | | Recherche du marqueur | | pH | | Test au camphre | |
| | | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat |
| AV 402 | 29/05/02 | Propre | Propre | CONFIDENTIEL | CONFORME | 6,8-8,8 | 8,20 | <20 ppm | <10 ppm |
| AV406 | 21/06/02 | Propre | Propre | CONFIDENTIEL | CONFORME | 6,9-8,9 | 8,26 | <20 ppm | <20 ppm |
| AV407 | 02/07/02 | Propre | Propre | CONFIDENTIEL | CONFORME | 6,8-8,9 | 8,15 | <20 ppm | <20 ppm |

Whitening essence

| N° de lot | Date | Efficacité du nettoyage | | | | Efficacité du rinçage | | | |
|-----------|----------|-------------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------|----------|
| | | Propreté visuelle | | Recherche du marqueur | | pH | | Test au camphre | |
| | | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat |
| AV 113 | 14/06/02 | Propre | Propre | CONFIDENTIEL | CONFORME | 6,8-8,8ppm | 8,03 | <20 ppm | <10 ppm |

Emulsion fluide

| N° de lot | Date | Efficacité du nettoyage | | | | Efficacité du rinçage | | | |
|-----------|----------|-------------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------|----------|
| | | Propreté visuelle | | Recherche du marqueur | | pH | | Test au camphre | |
| | | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat |
| AV939 | 27/06/02 | Propre | Propre | CONFIDENTIEL | CONFORME | 6,9-8,9 | 7,94 | <20 ppm | <10ppm |

Classe MCD-2 :

Crème au mélilot

| N° lot | Date | Efficacité du nettoyage | | | Efficacité du rinçage | | | | | | | | | | |
|--------|----------|-------------------------|----------|-----------------------|-----------------------|---------|---------------|--------|----------|--------|-------|--|--------------|----------|-----|
| | | Propreté visuelle | | Recherche du marqueur | pH | | Peroxide test | | | | | | | | |
| | | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat | | | | | | |
| AV346 | 20/06/02 | Propre | Propre | CONFIDENTIEL | CONFORME | 7,0-9,0 | 7,96 | <20ppm | <2ppm | <20ppm | Norme | Résultat <td>conductivité</td> <td>Résultat</td> | conductivité | Résultat | |
| | | | | | | | | | | | | | | | ??? |

Démaquillant confort yeux

| N° lot | Date | Efficacité du nettoyage | | | Efficacité du rinçage | | | | | | | | | | |
|--------|----------|-------------------------|----------|-----------------------|-----------------------|---------|---------------|--------|----------|--------|-------|----------|--------------|----------|--------|
| | | Propreté visuelle | | Recherche du marqueur | pH | | Peroxide test | | | | | | | | |
| | | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat | Norme | Résultat | | | | | | |
| AV251 | 01/07/02 | Propre | Propre | CONFIDENTIEL | CONFORME | 6,9-8,9 | 7,98 | <20ppm | <2ppm | <20ppm | Norme | Résultat | conductivité | Résultat | |
| AV253 | 19/07/02 | Propre | Propre | CONFIDENTIEL | CONFORME | 6,8-8,8 | 7,8 | <20ppm | <2ppm | <20ppm | Norme | Résultat | conductivité | Résultat | |
| | | | | | | | | | | | | | | | <20ppm |

Tableau 14: Résultats de l'efficacité du nettoyage du mélangeur

7.2. Résultats de l'efficacité de la décontamination

Le tableau suivant représente par équipement :

- ✓ Le nombre d'essais à réaliser ;
- ✓ Le nombre d'essais réalisés ;
- ✓ Le nombre d'essais réalisés conformes.

Les résultats détaillés sont regroupés dans les pages suivantes :

| Equipement | Nombre d'essais à réaliser | Nombre d'essais conformes/nombre d'essais réalisés |
|------------------------|-----------------------------------|---|
| Cuve « phase aqueuse » | 3 | 0/3 |
| Fondoir | 3 | 1/1 |
| Mélangeur | 3 | 3/6 |

Tableau 15: Résultats de l'efficacité de la décontamination

| Produit | Déconta | Rinçage | Efficacité de la décontamination | | | | | Efficacité du rinçage | | |
|--|--------------------|------------------|---|---------------|---------------|----------------|-----------------------|---------------------------|-----------------|--|
| | | | Eaux de rinçage | Ecouillons | | | Eaux de rinçage égout | Eaux de rinçage fond cuve | Vanne sup paroi | |
| | | | | égout | fond de cuve | paroi | | | | |
| Hydrance riche 611564 AV 406 19/06/02 | P3 Oxonia 1% | 24/06/02 120L | 42 UFC/L + 4 moisissures | 2UFC | Aucune pousse | Non réalisé | Non réalisé | <0,5 ppm | <0,5 ppm | |
| Soin apaisant yeux 118040 AV611 24/06/02 | P3 Oxonia 1% | 27/06/02 120L | 70 UFC/L + 2 moisissures | Non réalisé | Non réalisé | Non réalisé | Non réalisé | <0,5 ppm | <0,5 ppm | |
| Cold cream 600934 Av719 11/07/02 | P3 Oxonia 1% | 11/07/02 | 80 UFC/L + 6 moisissures + 16 levures | Aucune pousse | Aucune pousse | 4 UFC 4 BGN | Non réalisé | <0,5 ppm | <0,5 ppm | |

Tableau 16: Résultat de l'efficacité du nettoyage de la cuve "phase aqueuse"

| Produit | Déonta | Rinçage | Efficacité de la décontamination | | | | | Efficacité du rinçage | | | |
|--|--------------|---------------|----------------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|-----------------------|---------------------------|-----------|---------|
| | | | Eaux de rinçage | Ecouvillons | | | dôme | Eaux de rinçage égout | Eaux de rinçage fond cuve | Vanne sup | paroi |
| | | | | égout | fond de cuve | paroi | | | | | |
| Whitening essence 604059 AV 113 14/06/02 | P3 oxonia 1% | 20/06/02 115L | 2UFC/L dont 2 BGN ox + | Aucune pousse | Aucune pousse | Aucune pousse | Non réalisé | <0,5ppm | <0,5ppm | <0,5ppm | <0,5ppm |

Tableau 17 : Résultat de l'efficacité de la décontamination du fondoir

| Produit | Déconta | Rinçage | Efficacité de la décontamination | | | | | | Efficacité du rinçage | | | |
|---|---------------------|--------------------|---|------------------|------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------|---------------------------|-----------|-------|
| | | | Eaux de rinçage | | Ecouvillons | | | | Eaux de rinçage égout | Eaux de rinçage fond cuve | Vanne sup | paroi |
| | | | égout | fond de cuve | paroi | dôme | Vane sup | | | | | |
| Acné spot 604058 AV 107 13/06/02 | P3 oxonia 1% | 14/06/02 200L | II 24UFC dont : 2BGN ox + 10BGP | Aucune pousse | Non réalisé | Aucune pousse | Aucune pousse | Non réalisé | <0,5ppm | <0,5ppm | <0,5ppm | |
| Whitenin g essence 604059 AV 113 14/06/02 | P3 oxonia 1% | 19/06/02 200L | II Incomptable BGN | 2UFC (BGN) | Non réalisé | Aucune pousse | Non réalisé | Non réalisé | <0,5ppm | <0,5ppm | <0,5ppm | |
| Soin anti rougeur été 108970 AV 553 19/06/02 | P3 oxonia 1% | 20/06/02 200L | II 176UFC dont : 148 BGP 8 BGN ox + 6 CGP 14 CGP | 2UFC (CGP) | Non réalisé | Aucune pousse | Aucune pousse | Non réalisé | <0,5ppm | <0,5ppm | <0,5ppm | |
| Crème au Mélilot 108967 AV 347 27/06/02 | P3 oxonia 1%* | 27/06/02 300L** | I 0UFC II 8UFC dont: 6CGP 2BGP | Aucune pousse | 6 UFC (BGP+ BGN) | Aucune pousse | Aucune pousse | Aucune pousse | <0,5ppm | <0,5ppm | <0,5ppm | |

| Produit | Décontia | Rinçage | Efficacité de la décontamination | | | | | | Efficacité du rinçage | | | | | |
|---|---------------|----------|----------------------------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|---------------|-----------------------|---------------------------|-----------|---------|----------|---------|
| | | | Eaux de rinçage | | Ecouvillons | | | | Eaux de rinçage égout | Eaux de rinçage fond cuve | Vanne sup | paroi | | |
| | | | I | II | égout | fond de cuve | paroi | dôme | | | | | Vane sup | |
| Démaq Confort yeux 118040 AV 253 19/07/02 | P3 oxonia 1%* | 19/07/02 | I | II | Aucune pousse | 2UFC (BGP) | Non réalisé | Aucune pousse | Aucune pousse | Non réalisé | <0,5ppm | <0,5ppm | <0,5ppm | <0,5ppm |
| Hydrance optimale 610292 AV 108 29/07/02 | P3 oxonia 1%* | 29/07/02 | I | Incomptable BGN | NA | 2UFC (BGN) | Aucune pousse | Aucune pousse | Aucune pousse | 2UFC (BGP) | <0,5ppm | <0,5ppm | <0,5ppm | <0,5ppm |

Tableau 18: Résultat de l'efficacité de la décontamination du mélangeur

I: prélèvement effectué en sortie de cuve

II : prélèvement effectué au niveau de l'extrémité du flexible relié à l'égout

*: 100L de solution décontaminante

** : lors de l'introduction du décontaminant aspersion sur les parois

NA : Non Applicable

UFC : Unité Formant Colonie

BGP : Bacille Gram Positif

BGN : Bacille Gram Négatif

CGP : Cocci Gram Positif

8. Conclusion

8.1. Efficacité du nettoyage

8.1.1. Phase aqueuse

- ✓ De nouveaux essais doivent être réalisés sur le Cold cream noyau (au minimum deux) afin de valider le nettoyage de la classe PA-1
- ✓ Le nettoyage est validé concernant la classe PA-2
- ✓ De nouveaux essais doivent être réalisés afin de valider la classe PA-3 :
 - Au minimum deux essais sur l'Emulsion fluide
 - Au minimum deux essais sur le Soin apaisant yeux

8.1.2. Phase grasse

De nouveaux essais sont à réaliser afin de valider le nettoyage de la classe PG (au minimum deux essais sur le Whitening essence).

8.1.3. Vrac de fabrication

8.1.3.1. Classe MCD-1

- ✓ De nouveaux essais doivent être réalisés sur le Cold cream noyau (au minimum deux)
- ✓ Le nettoyage de l'hydrance riche est validé
- ✓ Un essai doit être réalisé sur le soin apaisant yeux
- ✓ Les essais sur le Whitening essence et l'émulsion fluide sont conformes aux normes fixées.

8.1.3.2. Classe MCD-2

- ✓ De nouveaux essais doivent être réalisés sur le Démaquillant confort yeux et la Crème au Mélilot pour confirmer les résultats concernant l'efficacité du nettoyage

- ✓ Les résultats concernant l'efficacité du rinçage du COSA CIP 95 ne sont pas interprétables, ceci est probablement lié à la non représentativité de la référence.
En effet, la conductivité de l'eau issue des boules de lavage est certainement différente de celle issue du jet de la plate-forme. Avant de poursuivre les essais, une méthode pour mesurer la conductivité de l'eau de lavage doit être mise au point.

8.2. Efficacité de la décontamination

Les résultats sont peu nombreux :

- ✓ L'unique résultat de la phase grasse est conforme et sera à confirmer par deux nouveaux essais ;
- ✓ Les résultats de la phase aqueuse sont systématiquement non conformes
Des modifications techniques sont prévues (pose d'un couvercle) afin de limiter le risque de contamination.
Une modification du protocole de décontamination (recirculation de la solution décontaminante) et un remplacement du décontaminant est également envisageable (remplacement du P3 Oxonia par le Pyosynthène).
- ✓ Les résultats du mélangeur ne sont pas systématiquement conformes (3 sur 6 essais).
Des précisions concernant le protocole de décontamination sont prévues (notamment concernant l'importance de la vaporisation).

De nombreux essais sont à réaliser afin de mettre au point la décontamination des équipements.

CONCLUSION

L'activité de nettoyage et de décontamination ainsi que sa validation ne sont pas isolées des procédés de production mais en font partie intégrante.

La validation des procédés est effectuée dans le but d'assurer la qualité du médicament définie dans son dossier d'AMM, de respecter les BPF et de maîtriser les coûts de non qualité.

Valider un procédé, c'est vérifier par des contrôles appropriés la maîtrise des conditions d'environnements, des paramètres de fonctionnement, des locaux et équipements, des phases opératoires critiques du procédé, et leur adaptation à la fabrication du produit.

C'est aussi apporter la preuve que les documents de production et les contrôles sont adaptés. Enfin c'est garantir la qualité des produits obtenus par le respect des spécifications.

La validation de nettoyage est une nécessité impérieuse en terme de lutte contre les contaminations croisées, de nature micro biologique ou particulaire.

Elle est peu différente dans son principe des autres validations, même si sa nécessité est apparue plus tardivement par rapport aux autres process industriels.

Les éléments clés pour bâtir la méthodologie de validation d'un procédé de nettoyage réside dans une démarche logique et réaliste.

Cette logique s'appuie d'autre part sur le contexte réglementaire qui en fixe le cadre et d'autre part sur une connaissance précise des conditions de validation, des méthodes à mettre en œuvre et des supports documentaires qui témoignent de cette démarche.

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

- De maîtriser des technologies de plus en plus complexes
- De maîtriser des équipements de plus en plus sophistiqués
- De maîtriser le nettoyage et les risques de contamination croisée.
- De maîtriser notre environnement de production
- D'identifier très vite où sont les risques produit et de les éliminer avant la mise sur le marché, donc d'effectuer des lancements nouveaux dans les délais fixés, sans problème de qualité.

La validation d'une procédure de validation n'est pas une fin en soi. Il semble nécessaire:

- D'une part, d'instaurer un contrôle périodique permettant de vérifier que les conditions d'application de la procédure de nettoyage n'ont pas changé.
- D'autre part, la validation d'une procédure de nettoyage a aussi pour limite la dérive de son application. La formation du personnel et l'audit régulier permettent d'assurer le respect des procédures et de garantir le résultat du nettoyage.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique, Bonnes pratiques de fabrication, cinquième édition, 1998
- (2) Commission centrale des marchés, Guide du bio-nettoyage, JO de la République Française n°5670
- (3) Bonnes pratiques de fabrication, Ministère de l'emploi et de la solidarité, cinquième édition, 1998
- (4) Bonnes pratiques de fabrication, European Medical Evaluation Agency, 1999
- (5) Cleaning validation : annexe 15, Working party on control of medicines and inspection, European Commission, 1999
- (6) Current Good Manufacturing Practices, Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, 21 CFR Part 210,211,212, 1996
- (7) Guide to Inspection of Cleaning Processes, Food and Drug Administration, 1996
- (8) Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredient, International Conference of Harmonisation steering committee, 2000
- (9) F. Laban, Validation des procédés de nettoyage, rapport d'une commission SFSTP, STP Pharma Pratiques, 1996, 6 (1) 5-40
- (10) S.Roman, Pourquoi valider et comment valider, STP Pharma Pratiques, 1997, 7 (5) 332-338
- (11) J.P.Vanhooydonck, Validation de nettoyage : un point clé des BPF, STP Pharma Pratiques, 2000, 10 (5) 266-269
- (12) C.Chemtob, Principes généraux de la validation des procédés de fabrication, STP Pharma Pratiques, 1995, 5 (3) 222-228
- (13) F.Laban, Validation des procédés de nettoyage, STP Pharma Pratiques, 2000, 10 (5) 270-273

- (14) F. Laban, Choix et qualification des produits détergents et désinfectants dans l'optique d'une validation d'un procédé de nettoyage et/ou de désinfection, rapport d'une commission SFSTP, STP Pharma Pratiques, 1999, 9 (3) 251-257
- (15) F. Durand, Validation des procédés de désinfection, STP Pharma Pratiques, 2000, 10 (5) 287-291
- (16) M. Bouquet-Bedu, Site pharmaceutique multiproduit : méthodes de groupage en vue de simplifier la validation de nettoyage, STP Pharma Pratiques, 2000, 10 (5) 274-278
- (17) R. Aquier, De la maîtrise à l'anticipation, STP Pharma Pratiques, 1997, 7 (5) 327-331
- (18) D. Caubel, Validation et inspection : tendance pour le futur, STP Pharma Pratiques, , 1997, 7 (5) 346- 348
- (19) M.J. Girault, La validation : un outil essentiel dans la culture qualité, STP Pharma Pratiques, 1997, 7 (5) 378-382
- (20) H. Leroux, Validation : maîtrise et stratégie, STP Pharma Pratiques, 1997, 7 (5) 368-371

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Avantages et inconvénients de la validation des opérations de nettoyage
- Tableau 2 : Propriétés exploitables des souillures en vue de leur élimination
- Tableau 3 : Caractéristiques des principaux détergents
- Tableau 4 : Propriétés antimicrobiennes des principes actifs entrant dans la composition des antiseptiques et des désinfectants
- Tableau 5 : Comparaison des différentes méthodes de prélèvement
- Tableau 6 : Caractéristiques des différentes méthodes d'analyses physico-chimiques
- Tableau 7 : Caractéristiques des différentes méthodes d'analyses microbiologiques
- Tableau 8 : Liste des produits fabriqués sur l'OLSA 1000
- Tableau 9 : Méthodes de recherche de traces des détergents
- Tableau 10 : Calcul du MACO des détergents
- Tableau 11 : Résultats de l'efficacité du nettoyage
- Tableau 12 : Résultats de l'efficacité du nettoyage de la cuve « Phase Aqueuse »
- Tableau 13 : Résultats de l'efficacité du nettoyage du fondoir
- Tableau 14 : Résultats de l'efficacité du nettoyage du mélangeur
- Tableau 15 : Résultats de l'efficacité de la décontamination
- Tableau 16 : Résultats de l'efficacité de la décontamination de la cuve « Phase Aqueuse »
- Tableau 17 : Résultats de l'efficacité de la décontamination du fondoir
- Tableau 18 : Résultats de l'efficacité de la décontamination du mélangeur

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| I. INTRODUCTION | 2 |
| II. DEFINITIONS | 7 |
| III. LE NETTOYAGE | 10 |
| 1. <u>Définition</u> | 11 |
| 2. <u>Caractéristiques du nettoyage</u> | 12 |
| 2.1. Traçabilité | 12 |
| 2.2. Fréquence | 13 |
| 3. <u>Contaminants</u> | 14 |
| 3.1. La contamination physico-chimique | 14 |
| 3.1.1. Nature de la contamination | 14 |
| 3.1.2. Origines | 15 |
| 3.2. La bio-contamination | 16 |
| 3.2.1. Agents de la bio-contamination | 16 |
| 3.2.2. Origines | 16 |
| 3.2.2.1. Origines humaines | 17 |
| 3.2.2.2. Origines non humaines | 17 |
| 3.2.3. Bactéries résidentes et bactéries transitoires | 18 |
| 4. <u>Différents modes de nettoyage</u> | 19 |
| 4.1. Nettoyage manuel | 19 |
| 4.2. Nettoyage semi-automatique | 20 |
| 4.3. Nettoyage automatique | 21 |
| 4.4. Conclusion | 21 |
| 5. <u>Utilisation des détergents et désinfectants</u> | 22 |
| 5.1. Détergents | 22 |
| 5.1.1. Propriétés des détergents | 22 |
| 5.1.2. Critères de choix d'un détergent | 23 |
| 5.2. Désinfectants | 26 |
| 5.2.1. Différents types de désinfectants | 26 |
| 5.2.2. Critères de choix | 28 |

| | |
|---|-----------|
| IV. MISE EN PLACE D'UNE DEMARCHE DE VALIDATION | 29 |
| 1. <u>Conditions pré-requises à la validation</u> | 31 |
| 1.1. Configuration et utilisation des locaux et équipements | 31 |
| 1.2. Qualification des locaux et équipements à nettoyer | 31 |
| 1.3. Qualification du personnel chargé du nettoyage | 31 |
| 1.4. Qualification du matériel et des agents de nettoyage | 31 |
| 1.4.1. Qualification du matériel de nettoyage | 31 |
| 1.4.2. Qualification des agents de nettoyage | 32 |
| 1.5. Procédure de nettoyage | 32 |
| 2. <u>Méthodologie de validation du nettoyage</u> | 33 |
| 2.1. Organisation | 33 |
| 2.1.1. Méthodes de groupage | 33 |
| 2.1.2. Sélection du ou des contaminants à rechercher | 34 |
| 2.1.3. Sélection des équipements et surfaces générales | 35 |
| 2.1.4. Sélection des critères d'acceptation | 35 |
| 2.1.4.1. Paramètres de détermination | 35 |
| 2.1.4.2. Exigences réglementaires | 36 |
| 2.1.5. Sélection des méthodes de prélèvement | 36 |
| 2.1.5.1. Condition préalable : contrôle visuel | 36 |
| 2.1.5.2. Prélèvement de surface | 37 |
| 2.1.5.3. Prélèvement de solution de rinçage | 38 |
| 2.1.5.4. Méthode placebo | 38 |
| 2.1.5.5. Différentes méthodes de prélèvement | 39 |
| 2.1.6. Sélection et validation des méthodes d'analyse | 40 |
| 2.1.6.1. Critères de choix | 40 |
| 2.1.6.2. Analyses physico-chimiques | 40 |
| 2.1.6.3. Analyses micro-biologiques | 41 |
| 2.1.6.4. Analyses particulières | 42 |
| 2.1.7. Détermination du nombre d'essais | 42 |
| 2.1.8. Elaboration de la documentation | 43 |
| 2.2. Rédaction du protocole de validation | 43 |
| 2.3. Rédaction du rapport | 43 |
| 2.4. Programmation des re-validations | 43 |

| | |
|---|----|
| V. VALIDATION DU NETTOYAGE ET DE LA DECONTAMINATION DE | |
| L'OLSA 1000 | 44 |
| 1. <u>Objectifs</u> | 45 |
| 2. <u>Domaine d'application</u> | 45 |
| 2.1. Equipements | 45 |
| 2.2. Produits | 45 |
| 3. <u>Documentation applicable</u> | 47 |
| 3.1. Principe | 47 |
| 3.2. Modes opératoires | 47 |
| 4. <u>Éléments à valider</u> | 48 |
| 4.1. Points critiques du nettoyage et de la décontamination | 48 |
| 4.2. Organisation des essais | 48 |
| 5. <u>Méthodologie</u> | 50 |
| 5.1. Vérification de l'application des consignes | 50 |
| 5.1.1. Nettoyage du mélangeur et des cuves annexes | 50 |
| 5.1.2. Décontamination du mélangeur et des cuves annexes | 50 |
| 5.2. Efficacité du nettoyage et de son rinçage | 51 |
| 5.2.1. Points de contrôles et prélèvements | 51 |
| 5.2.2. Méthodes de contrôle | 51 |
| 5.2.2.1. Recherche des traces de produit précédent | 51 |
| 5.2.2.2. Recherche des traces de détergents | 51 |
| 5.2.2.2.1. Mesure du pH | 52 |
| 5.2.2.2.2. Peroxyd-test | 52 |
| 5.2.2.2.3. Test au camphre | 52 |
| 5.2.2.2.4. Mesure de la conductivité | 53 |
| 5.3. Efficacité de la décontamination et de son rinçage | 53 |
| 5.3.1. Points de contrôle et prélèvements | 53 |
| 5.3.1.1. Eaux de rinçage | 53 |
| 5.3.1.2. Prélèvements de surface | 54 |
| 5.3.2. Méthode de contrôle | 55 |
| 5.3.2.1. Recherche du décontaminant | 55 |
| 5.3.2.2. Contrôle bactériologiques | 55 |
| 5.3.2.2.1. Eaux de rinçage et écouvillons | 55 |
| 5.3.2.2.2. Empreintes gélosées | 55 |

| | |
|---|-----------|
| 6. Critères d'acceptation | 56 |
| 6.1.Nombre d'essais | 56 |
| 6.2.Nettoyage | 56 |
| 6.2.1. Efficacité du nettoyage | 56 |
| 6.2.2. Efficacité du rinçage | 56 |
| 6.3.Décontamination | 58 |
| 6.3.1. Efficacité de la décontamination | 58 |
| 6.3.2. Efficacité du rinçage | 58 |
| 7. Résultats bruts | 59 |
| 7.1.Résultats de l'efficacité du nettoyage | 59 |
| 7.2.Résultats de l'efficacité de la décontamination | 64 |
| 8. Conclusion | 69 |
| 8.1.Efficacité du nettoyage | 69 |
| 8.1.1. Phase aqueuse | 69 |
| 8.1.2. Phase grasse | 69 |
| 8.1.3. Vrac de fabrication | 69 |
| 8.1.3.1.Classe MCD-1 | 69 |
| 8.1.3.2.Classe MCD-2 | 69 |
| 8.2.Efficacité de la décontamination | 70 |
| | |
| VI. CONCLUSION | 71 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE | 73 |
| | |
| LISTE DES TABLEAUX | 76 |
| | |
| ANNEXES | 82 |

ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : schéma de l'installation

Annexe 2 : classification des différentes phases

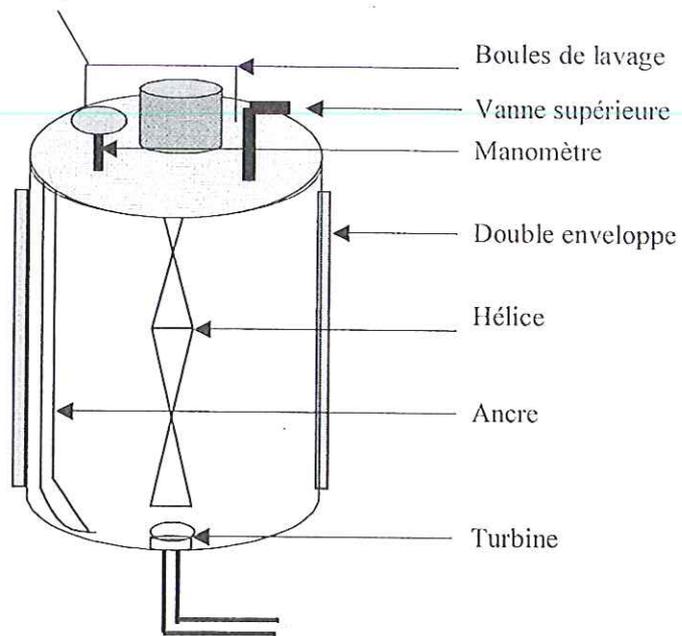
Annexe 3 : Feuilles de résultats vierges

Annexe 4 : schémas des points de prélèvement

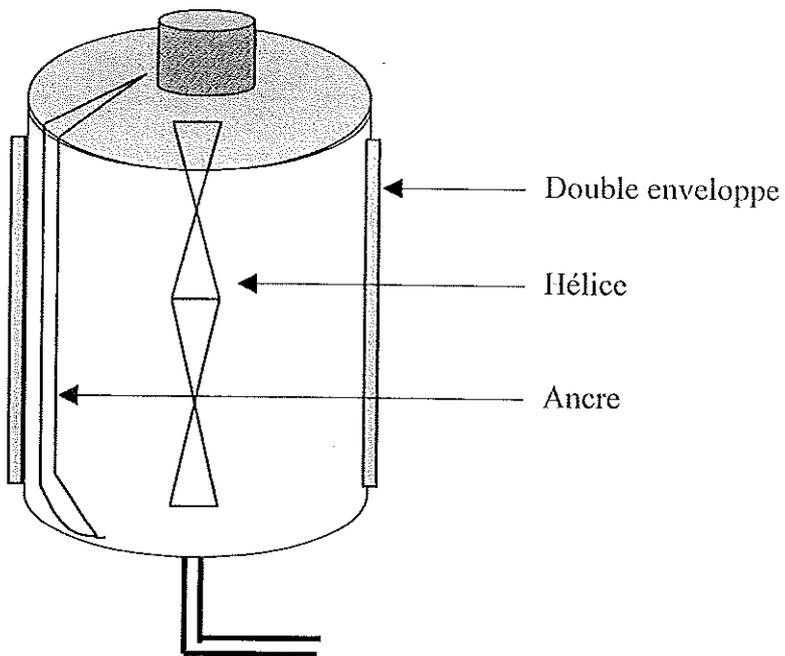
Annexe 5 : traceur de chaque produit testé

ANNEXE1 : SCHEMA DE L'INSTALLATION

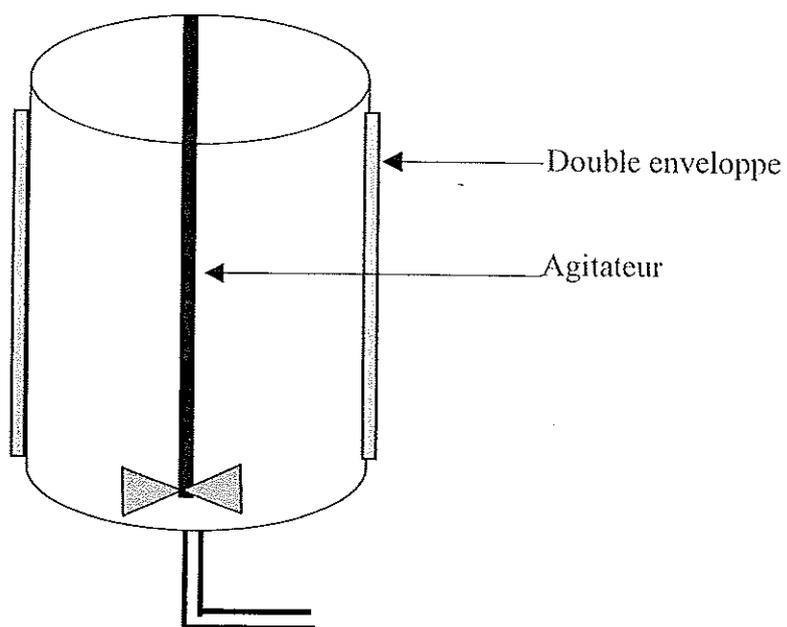
Mélangeur



Fondoir



Phase aqueuse



ANNEXE 2 : CLASSIFICATION DES DIFFERENTES PHASES

| | Phases aqueuses (PA) des produits suivants | Phases grasses (PG) des produits suivants | Produits finis (MCD) |
|---|--|---|---|
| Phases aqueuses Nettoyage sans détergent Emulsion blanches H/E faciles à nettoyer (1% de cosa cip 92) | <u>Classe PA-1</u> Cold cream noyau <u>Classe PA-2</u> Lait atopie QD Hydrance riche Sérum apaisant | <u>Classe PG</u> Whitening essence | <u>Classe MCD-1</u> Cold cream noyau Hydrance riche Emulsion fluide Soin apaisant yeux Whitening essence Baume hydratant Sérum apaisant Lait atopie QD Acné spot |
| Protocole gel : cosa pur 85 + cosa cip 95 *0,5% ** 1% | <u>Classe PA-3</u> Baume hydratant Emulsion fluide Soin apaisant yeux | | <u>Classe MCD-2:</u> Crème au Mélilot** Démaquillant confort yeux* |
| Produit difficile : 1 % de cosa pur 83 +1 % de cosa cip 92 | | | <u>Classe MCD-3 :</u> Soin anti rougeur été |

Cold cream noyau: représentant critique en terme de nettoyabilité

Hydrance riche : représentant critique en terme de traceur (solubilité et concentration)

Soin apaisant yeux : produit testé non critique.

ANNEXE 3 : FEUILLES DE RESULTATS VIERGES

**VALIDATION DU PROTOCOLE DE NETTOYAGE ET DE DECONTAMINATION :
MELANGEUR OLSA 1000**

| | |
|------------------------------|--|
| Date : | |
| Préparateur : | |
| Produit : | |
| Code semi fini : | |
| Formule : | |
| N° de lot : | |
| Enchaînement de lot : | |
| Version Protocole : | |

1. Vérification de l'application des consignes :

| Projet/ FAB/C/014 : Nettoyer les réacteurs et cuves annexes fixes | |
|--|--|
| Nettoyage des piquages supérieurs du dôme : | Vannes supérieures : Démontage : Nettoyage : Rinçage : Remontage : |
| Conditions du débouillage : | Méthode : jet : Eau chaude : température : Durée : Heure début : Heure fin : Etat : |
| Conditions d'action du détergent : | Eau chaude : température : Niveau de remplissage (1/3 cuve) : Ajout des détergent Nom : Quantité : Ouverture de la vanne supérieure : Niveau de remplissage final : Chauffage (80°C) : Agitations : Ancre : Hélice : Turbine : Durée : Heure début (t=80°C) : Heure fin (début + 30 min) : |
| Rinçages : | Méthode : Boule de lavage : Eau chaude : température : Durée : MCD 1 (5') : MCD 2 (10') : MCD 3 (15') : Rinçage à l'eau d'Avène : volume : |

| | |
|--|--|
| Nettoyage de la pompe : | Retrait de la pompe (vidange ¼ cuve) : Nettoyage : Démontage Break up (2%) : Remontage Décontamination Conformité du raccordement des tuyaux : |
| Vérification de la propreté : | Dôme : Etat : Piquages supérieurs du dôme : Etat : Vanne de fond de cuve : Etat : Parois : Etat : Systèmes d'agitation : Ancre : Etat : Hélice : Etat : Turbine : Etat : |
| Piège à vide : | Purge au début du nettoyage : Rinçage au début du nettoyage (1') : Purge en fin de nettoyage : |
| Nettoyage de l'extérieur de l'appareil : | Méthode : Jet : Eau chaude : température : Détergent (Break up 2%) : Rinçage: jet: durée: |

Commentaires :

| Projet : FAB/C/015 : Décontaminer les réacteurs et les cuves annexes fixes : | |
|---|--|
| Conditions d'action du décontaminant : | Eau d'Avène : température : Niveau de remplissage : Ajout de décontaminant : Nom : Quantité : Date et heure : Homogénéisation : |
| Décontamination des flexibles : | Pose du clamp et ouverture de la vanne de fond de cuve : Fermeture de la vanne de fond de cuve : |
| Vaporisation de la solution décontaminante : | Parois : Dôme : Système d'agitation : |

Commentaires :

| Projet : FAB/C/005 : Rincer les réacteurs et cuves annexes fixes : | |
|--|---|
| Conditions du rinçage : | Durée d'action du décontaminant : Date et heure de rinçage : Eau d'Avène : Rinçage : Parois : Dome : Systèmes d'agitation : Volume : MCD 4 (100L) : Recherche du décontaminant : MCD 5 (200L) : Recherche du décontaminant : MCD 6 (300L) : Recherche du décontaminant : |

Commentaires :

2. Vérification du nettoyage :

Propreté visuelle des équipements : Cuve

Flexibles :

| Prélèvements | MCD 1 | | MCD 2 | | MCD 3 | |
|---------------------------------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
| | Résultat | Normes | Résultat | Normes | Résultat | Normes |
| Limpidité | | | | | | |
| Recherche du détergent : mesure du pH | | | | | | |
| PH témoin : | | | | | | |
| Recherche du détergent : | | | | | | |
| Méthode : | | | | | | |
| Recherche du marqueur : | | | | | | |
| Nom : | | | | | | |
| Commentaires : | | | | | | |

3. Vérification de la décontamination :

| Prélèvements | MCD 1 | | MCD 2 | | MCD 3 | |
|------------------------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
| | Résultat | Normes | Résultat | Normes | Résultat | Normes |
| Recherche du décontaminant : | | | | | | |

Rq : les contrôles bactériologiques des eaux de rinçage ne sont réalisés que si la recherche du décontaminant est conforme

| Efficacité du décontaminant | Résultats | Identification | Normes |
|-------------------------------|-----------|----------------|--------|
| Prélèvement : | | | |
| Prélèvement de surface : dome | | | |
| Vanne supérieure | | | |
| Parois | | | |
| Vanne de fond de cuve | | | |
| Egout | | | |

Commentaires :

**VALIDATION DU PROTOCOLE DE NETTOYAGE ET DE DECONTAMINATION :
PHASE AQUEUSE OLSA 1000**

| | |
|------------------------------|--|
| Date : | |
| Préparateur : | |
| Produit : | |
| Code semi fini : | |
| Formule : | |
| N° de lot : | |
| Enchaînement de lot : | |
| Version Protocole : | |

1. Vérification de l'application des consignes :

| Projet/ FAB/C/014 : Nettoyer les réacteurs et cuves annexes fixes | |
|--|--|
| Conditions du débouillage : | Méthode : jet : Eau chaude : température : Durée : Heure début : Heure fin : Etat : |
| Conditions d'action du détergent : | Eau chaude : température : Niveau de remplissage (1/3 cuve) : Ajout des détergent Nom : Quantité : Niveau de remplissage final : Chauffage (80°C) : Agitations : Durée : Heure début (t=80°C) : Heure fin (début + 30 min) : |
| Rinçages : | Méthode : jet : : Eau chaude : température : Durée : PA 1 (5') : PA 2 (10') : PA 3 (15') : Rinçage à l'eau d'Avène : volume : |
| Vérification de la propreté : | Vanne de fond de cuve : Etat : Parois : Etat : Systèmes d'agitation : Etat : |
| Piège à vide : | Purge au début du nettoyage : Rinçage au début du nettoyage (1') : Purge en fin de nettoyage : |
| Nettoyage de l'extérieur de l'appareil : | Méthode : Jet : Eau chaude : température : Détergent (Break up 2%) : Rinçage: jet: durée: |

Commentaires :

| Projet : FAB/C/015 : Décontaminer les réacteurs et les cuves annexes fixes : | |
|---|---|
| Conditions d'action du décontaminant : | Eau d'Avène : température : Niveau de remplissage : Ajout de décontaminant : Nom : Quantité : Date et heure : Homogénéisation : |
| Décontamination des flexibles : | Pose du clamp et ouverture de la vanne de fond de cuve : Fermeture de la vanne de fond de cuve : |
| Vaporisation de la solution décontaminante : | Parois : Système d'agitation : |

Commentaires :

| Projet : FAB/C/005 : Rincer les réacteurs et cuves annexes fixes : | |
|---|---|
| Conditions du rinçage : | Durée d'action du décontaminant : Date et heure de rinçage : Eau d'Avène : Rinçage : Parois : Systèmes d'agitation : Volume : PA 4 (50L) : Recherche du décontaminant : PA 5 (100L) : Recherche du décontaminant : PA 6 (150L) : Recherche du décontaminant : |

Commentaires :

2. Vérification du nettoyage :

Propreté visuelle des équipements : Cuve

Flexibles :

| Prélèvements | PA 1 | | PA 2 | | PA 3 | |
|---------------------------------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
| | Résultat | Normes | Résultat | Normes | Résultat | Normes |
| Limpidité | | | | | | |
| Recherche du détergent : mesure du pH | | | | | | |
| PH témoin : | | | | | | |
| Recherche du détergent : | | | | | | |
| Méthode : | | | | | | |
| Recherche du marqueur : | | | | | | |
| Nom : | | | | | | |
| <u>Commentaires :</u> | | | | | | |

3. Vérification de la décontamination :

| Prélèvements | PA 1 | | PA 2 | | PA 3 | |
|------------------------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
| | Résultat | Normes | Résultat | Normes | Résultat | Normes |
| Recherche du décontaminant : | | | | | | |

Rq : les contrôles bactériologiques des eaux de rinçage ne sont réalisés que si la recherche du décontaminant est conforme

| Efficacité du décontaminant | Résultats | Identification | Normes | CF/NCF |
|-------------------------------|-----------|----------------|--------|--------|
| Prélèvement : | | | | |
| Prélèvement de surface : dome | | | | |
| Vanne supérieure | | | | |
| Parois | | | | |
| Vanne de fond de cuve | | | | |
| Egout | | | | |
| <u>Commentaires :</u> | | | | |

Validation du nettoyage et de la décontamination d'un mélangeur OLSA 1000

**VALIDATION DU PROTOCOLE DE NETTOYAGE ET DE DECONTAMINATION :
FONDOIR OLSA 1000**

| | |
|------------------------------|--|
| Date : | |
| Préparateur : | |
| Produit : | |
| Code semi fini : | |
| Formule : | |
| N° de lot : | |
| Enchaînement de lot : | |
| Version Protocole : | |

1. Vérification de l'application des consignes :

| Projet/ FAB/C/014 : Nettoyer les réacteurs et cuves annexes fixes | |
|--|---|
| Conditions du débouillage : | Méthode : jet : Eau chaude : température : Durée : Heure début : Heure fin : Etat : |
| Conditions d'action du détergent : | Eau chaude : température : Niveau de remplissage (1/3 cuve) : Ajout des détergent Nom : Quantité : Ouverture de la vanne supérieure : Niveau de remplissage final : Chauffage (80°C) : Agitations : Ancre : Hélice : Durée : Heure début (t=80°C) : Heure fin (début + 30 min) : |
| Rinçages : | Méthode : jet : Eau chaude : température : Durée : PG 1 (5') : PG 2 (10') : PG 3 (15') : Rinçage à l'eau d'Avène : volume : |
| Vérification de la propreté : | Vanne de fond de cuve : Etat : Parois : Etat : Systèmes d'agitation : Ancre : Etat : Hélice : Etat : |
| Nettoyage de l'extérieur de l'appareil : | Méthode : Jet : Eau chaude : température : Détergent (Break up 2%) : Rinçage: jet: durée: |

Commentaires :

| Projet : FAB/C/015 : Décontaminer les réacteurs et les cuves annexes fixes : | |
|---|---|
| Conditions d'action du décontaminant : | Eau d'Avène : température : Niveau de remplissage : Ajout de décontaminant : Nom : Quantité : Date et heure : Homogénéisation : |
| Décontamination des flexibles : | Pose du clamp et ouverture de la vanne de fond de cuve : Fermeture de la vanne de fond de cuve : |
| Vaporisation de la solution décontaminante : | Parois : Dôme : Système d'agitation : |

Commentaires :

| Projet : FAB/C/005 : Rincer les réacteurs et cuves annexes fixes : | |
|---|---|
| Conditions du rinçage : | Durée d'action du décontaminant : Date et heure de rinçage : Eau d'Avène : Rinçage : Parois : Dôme : Systèmes d'agitation : Volume : PG 4 (50L) : Recherche du décontaminant : PG 5 (100L) : Recherche du décontaminant : PG 6 (150L) : Recherche du décontaminant : |

Commentaires :

2. Vérification du nettoyage :

Propreté visuelle des équipements : Cuve

Flexibles :

| Prélèvements | PG 1 | | PG 2 | | PG 3 | |
|---------------------------------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
| | Résultat | Normes | Résultat | Normes | Résultat | Normes |
| Limpidité | | | | | | |
| Recherche du détergent : mesure du pH | | | | | | |
| PH témoin : | | | | | | |
| Recherche du détergent : | | | | | | |
| Méthode : | | | | | | |
| Recherche du marqueur : | | | | | | |
| Nom : | | | | | | |
| <u>Commentaires :</u> | | | | | | |

21

3. Vérification de la décontamination :

| Prélèvements | PG 1 | | PG 2 | | PG 3 | |
|------------------------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
| | Résultat | Normes | Résultat | Normes | Résultat | Normes |
| Recherche du décontaminant : | | | | | | |

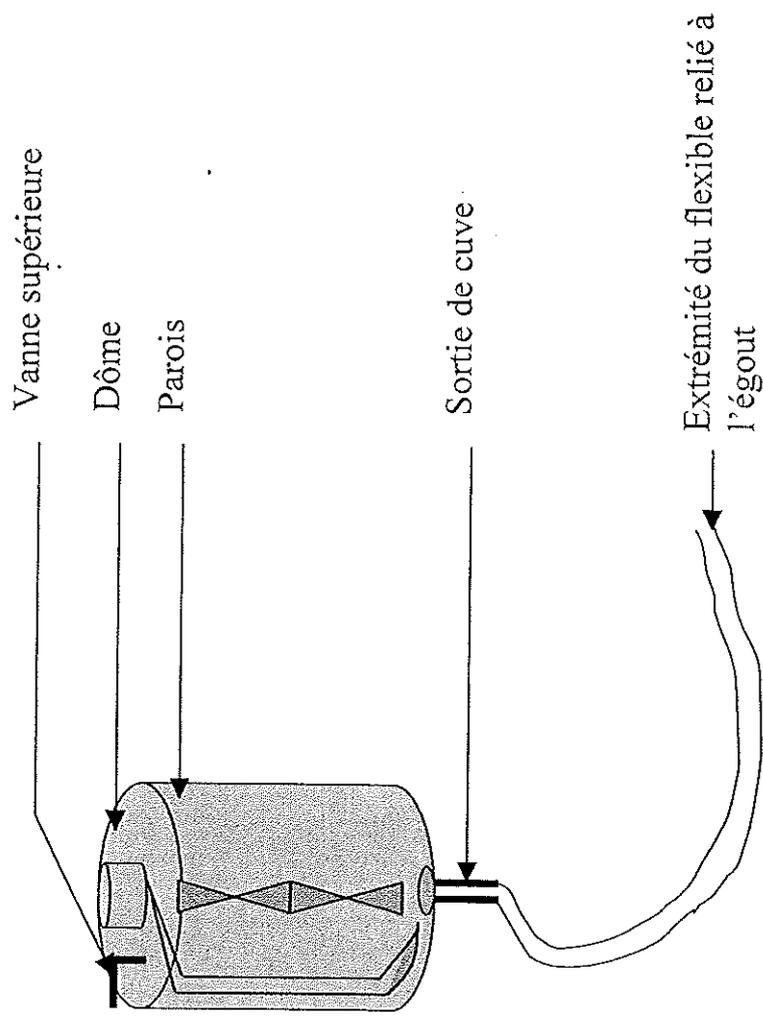
Rq : les contrôles bactériologiques des eaux de rinçage ne sont réalisés que si la recherche du décontaminant est conforme

| Efficacité du décontaminant | Résultats | Identification | Normes |
|-------------------------------|-----------|----------------|--------|
| Prélèvement : | | | |
| Prélèvement de surface : dome | | | |
| Vanne supérieure | | | |
| Parois | | | |
| Vanne de fond de cuve | | | |
| Egout | | | |
| <u>Commentaires :</u> | | | |

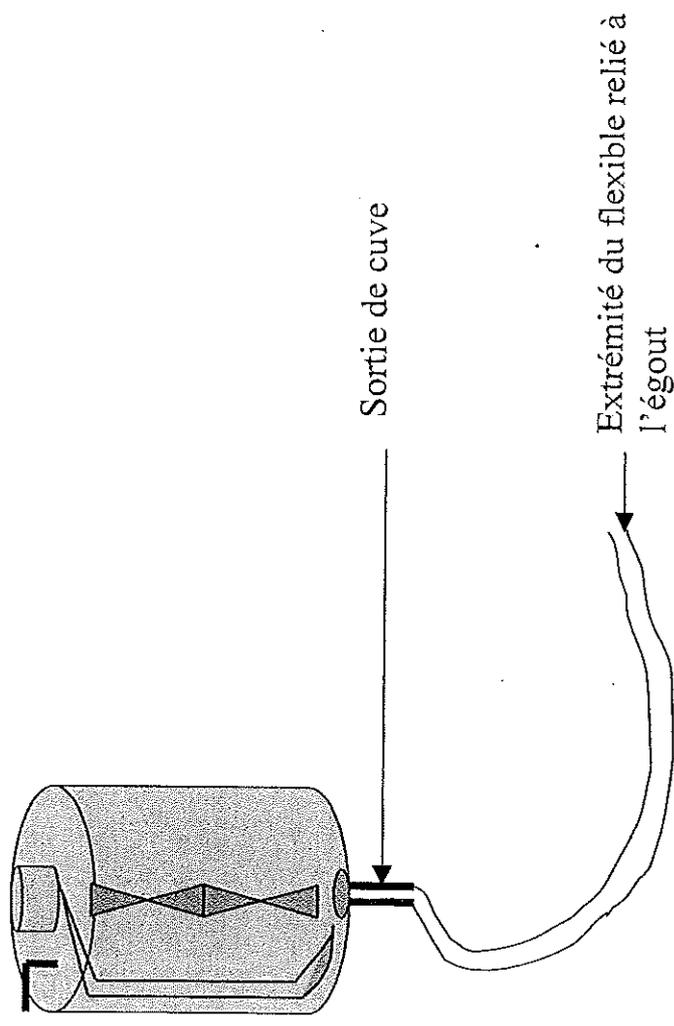
Validation du nettoyage et de la décontamination d'un mélangeur OLSA 1000

ANNEXE 4 : SCHEMAS DES POINTS DE PRELEVEMENT

Localisation des prélèvements de surface



Localisation des prélèvements d'eaux de rinçage



ANNEXE 5 : TRACEUR DE CHAQUE PRODUIT TESTE

| Code semi fini | Libellé | Phase aqueuse | | Phase grasse | | Produit fini | |
|----------------|-----------------------|-------------------|--------|----------------|---------|--------------------------------|-------------------|
| | | Nom | Norme | Nom | Norme | Nom | Norme |
| 600934 | Cold cream noyau | Aucun marqueur | | | | Alcool benzylique | 9ppm |
| 611564 | Hydrance riche | Chlorphenesin | 40ppm | | | Chlorphenesin Ophenylphénol | 2,7ppm 0,45ppm |
| 117971 | Emulsion fluide | Aucun marqueur | | | | PHB Me | 1,8ppm |
| 118040 | Soin apaisant yeux | Phenoxyéthanol | 4,5ppm | | | Phenoxyéthanol | 2,7ppm |
| 604059 | Whitening essence | | | Phenoxyéthanol | 36,8ppm | Phenoxyéthanol | 3,15ppm |
| 108967 | Crème au Méliot | | | | | PHB Me | 1,25ppm |
| 108970 | Soin anti-rougeur été | | | | | Phenoxyéthanol | 3,15ppm |
| 607053 | Cleanance lotion | Acide salicylique | | | | Acide salicylique | |

B.U. SANTE
NANTES

Validation du nettoyage et de la décontamination d'un mélangeur OLSA 1000

TERTRAIS KARINE

VALIDATION DU NETTOYAGE ET DE LA DECONTAMINATION D'UN
MELANGEUR OLSA 1000

Résumé:

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

La validation de ces procédés est effectuée dans le but d'assurer la qualité du médicament défini dans son dossier d'AMM, de respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication et de maîtriser les coûts de non qualité.

Les éléments clés pour bâtir la méthodologie de validation réside dans une démarche logique et réaliste. Les aspects organisationnels, techniques et légaux doivent être pris en compte lors de l'élaboration du protocole de validation

Mots clés:

Nettoyage

Décontamination

Contamination croisée

Validation

Assurance qualité

Jury:

Président: Pegon Yves, Professeur de chimie analytique, Nantes

Asseseurs: Merle Christian, Professeur de Pharmacie Galénique, Nantes

Gautier Hélène, Maitre de conférence de Pharmacie Galénique, Nantes

Gatel Christèle, Pharmacien responsable Assurance Qualité, Avène

TERTRAIS KARINE

298 allée des camélias 44150 ANCENIS