

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 13 avril 2018
Par Mlle LIAGRE Louise**

**VALIDATION DU NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS DE PRODUCTION
PHARMACEUTIQUE**

Recommandations de la nouvelle annexe 15 des BPF

Membres du jury :

Président : Mlle GAYOT Anne, Professeur de Pharmacotechnie Industrielle,
Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesneur : Mme HAMOUDI Chérifa Mounira, Pharmacotechnie Industrielle,
Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre extérieur : M. DEMOOR Ludovic, Responsable d'unité de production,
LFB Biomédicaments



Faculté de Pharmacie de Lille



3 rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



Faculté de Pharmacie de Lille

3 rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Aux membres de mon jury,

Mademoiselle Gayot,

Merci d'avoir accepté de présider cette thèse malgré votre emploi du temps bien chargé. Je suis extrêmement reconnaissante pour le temps que vous m'avez consacré et les nombreux conseils prodigués.

Merci également pour la qualité de vos enseignements en Master 2 de pharmacotechnie industrielle, qui furent un excellent tremplin pour mon entrée dans le monde du travail dans l'industrie pharmaceutique.

Mounira,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir pris de votre temps pour étudier ma thèse.

Ludovic,

Merci d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury.

Merci également pour ton aide à chaque fois que j'en avais besoin. J'espère que cette thèse est une fidèle représentation de la réalité du terrain que tu connais bien.

Aux professeurs et membres de la faculté de pharmacie de Lille 2,

Je vous exprime ma gratitude pour m'avoir transmis votre savoir tout au long de mes années universitaires.

Aux entreprises qui m'ont reçue en stage,

Merci d'avoir participé à mon entrée dans le monde du travail et à l'élargissement de mes connaissances sur l'industrie pharmaceutique.

A ma famille,

Maman et Papa,

Cette thèse est un peu la vôtre aussi... Merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez inculquées et qui m'amènent à être ici aujourd'hui.

Je vous serai éternellement reconnaissante de m'avoir soutenue durant mes études et de m'avoir permis de mener ma vie d'étudiante sans soucis.

Merci pour votre amour et votre présence sans limites. Vous êtes un exemple pour ma vie d'adulte. Je vous aime.

Apolline,

Merci pour la vingtaine d'années passée en ta compagnie, nous nous sommes fait grandir mutuellement. Malgré mes deux P1, je ne t'ai pas dissuadée de t'y plonger aussi et je suis très fière que tu deviennes bientôt Docteur à ton tour.

Papy,

J'ai tenu ma promesse avec quelques semaines de retard...mais je suis heureuse que tu sois là pour en témoigner. J'admire ton courage et ta détermination dans cette période difficile.

A mon Louis,

Merci pour ton soutien moral dans ces derniers moments de stress.

Une page se tourne aujourd'hui et le meilleur est à venir !

A mes copines pharmaciennes,

Vous avez rendu ces années d'études inoubliables, que de bons souvenirs en votre compagnie. J'espère et je suis sûre que cette amitié durera encore de nombreuses années, malgré les rendez-vous moins fréquents mais toujours aussi fous !

Manon, non seulement copine pharmacienne mais aussi meilleure amie depuis le collège, plus de 15 ans que nous nous connaissons et que nous nous soutenons dans nos études ! Merci pour les heures passées au téléphone à m'expliquer les maths, et pour les innombrables moments passés ensemble. Notre amitié est indéfectible et tu pourras toujours compter sur moi.

Table des matières

Remerciements	7
Liste des abréviations	11
Liste des figures et tableaux	12
Introduction.....	13
1ère partie : Contamination : prévention et lutte	14
I. La contamination	15
1. Types de contamination	15
2. Sources et vecteurs de contamination.....	16
a. Matériel	16
b. Main d'œuvre	17
c. Méthodes	17
d. Milieu.....	17
e. Matières	18
II. Prévention de la contamination.....	19
1. Application des 5M	19
a. Matériel	19
b. Main d'œuvre	19
c. Méthodes	20
d. Milieu.....	21
e. Matières	21
2. Les Zones à Atmosphère Contrôlée	22
3. Gestion du risque qualité	23
III. Lutte contre la contamination : le nettoyage	25
1. Importance du nettoyage	25
2. Mécanismes d'action des détergents	26
3. Paramètres influençant le nettoyage	27
4. Types de nettoyage	28
5. Procédures de nettoyage	29
2 ^{ème} partie : Validation du nettoyage - Recommandations de l'annexe 15 des BPF .	31
I. Approche théorique	32
1. Définitions.....	32
2. Objectifs de la validation du nettoyage	33
3. Règlementations.....	34

a.	Recommandations historiques	34
b.	Obligations générales.....	35
c.	Nouvelles recommandations	36
4.	Métiers impliqués dans la validation du nettoyage	38
II.	Méthodologie de validation d'un procédé de nettoyage	40
1.	Pré-requis	41
a.	Equipements et locaux qualifiés.....	41
b.	Procédures mises à jour et validées	41
c.	Opérateurs formés	42
d.	Equipements visuellement propres et secs	42
2.	Préparation des données requises	42
a.	Ecriture du Plan Directeur de Validation.....	43
b.	Détermination des équipements à valider	44
c.	Cartographie d'échantillonnage des équipements	45
d.	Choix des produits worstcases par une approche matricielle.....	45
e.	Calcul des surfaces des équipements.....	48
f.	Méthodes d'échantillonnage.....	48
g.	Calcul des critères d'acceptation.....	50
h.	Choix et validation des méthodes analytiques	56
i.	Taux de recouvrement des méthodes d'échantillonnage	57
j.	Protocole de Validation	57
3.	Prélèvement des points critiques.....	58
a.	Détermination du planning de prélèvement.....	58
b.	Fiches d'échantillonnage.....	59
4.	Rapport de Validation	60
5.	Suivi périodique et revalidation.....	60
a.	Validation périodique.....	60
b.	Vérification continue	61
c.	Revalidation	61
	Conclusion.....	63
	Bibliographie.....	64
	Annexes.....	66

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CA : Critère d'Acceptation

CCTM : Contamination Croisée Tolérée Maximale

CIP : Clean In Place

DL50 : Dose Létale pour 50% des individus

EMA : European Medical Agency

FDA : Food and Drug Administration

HBEL : Health Based Exposure Limit

HLB : Hydrophilic-Lipophilic Balance

HPLC : Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance

HSE : Hygiène-Sécurité-Environnement

ICH : International Conference of Harmonisation

ISO : International Organisation for Standardization

MACO : Maximum Acceptable Carry Over

PDE : Permitted Daily Exposure

PDV : Plan Directeur de Validation

PQR : Product Quality Review = Revue Qualité produit

QRM : Quality Risk Management

SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques

TOC : Total Organic Carbon

UFC : Unité Formant Colonie

VMP : Validation Master Plan

WIP : Wash In Place

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Liste des figures et tableaux

Tableau 1 : Classification des zones en fonction du nombre de particules par m ³	22
Tableau 2 : Tableau matriciel de choix des produits "worstcase"	47
Tableau 3 : Extrait BPF des limites recommandées de contamination microbiologique (5)...	52
Figure 1 : Diagramme 5M (ou diagramme d'Ishikawa)	16
Figure 2 : Approche globale du QRM selon ICH Q9	24
Figure 3 : Cercle de Sinner	28
Figure 4 : Schéma de la structure générale de validation	33
Figure 5 : Etapes à suivre pour la validation du nettoyage (15)	40

Introduction

Les contaminations croisées sont depuis toujours la hantise de l'industrie pharmaceutique, et notamment depuis des affaires comme la contamination d'un lot de Cholestyramine Résine USP par des résidus de pesticides en 1988 (1), ou plus récemment en 2007 la présence de mésylate d'éthyl dans la spécialité Viracept® (mésylate de Nelfinavir), un composé mutagène apparu par transformation d'un composant au contact d'un équipement mal nettoyé (2). Ces affaires ont enclenché une prise de conscience de la part des industriels et des Autorités pour la mise en place d'un niveau de nettoyage suffisant et validé.

Une des principales façons de garantir qu'aucune trace du produit précédemment fabriqué ne sera retrouvée dans le produit suivant est d'assurer un nettoyage efficace des matériels de production, ou de dédier du matériel à la fabrication d'un seul produit. Et surtout, il faut mettre en place des moyens de prouver que le nettoyage est efficace, et qu'il permet ainsi de garantir aux patients une parfaite sécurité d'utilisation des médicaments.

La nouvelle version de l'annexe 15 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pousse les industriels du secteur pharmaceutique à évaluer le risque de contaminations croisées pour valider leurs procédés de nettoyage, et à justifier leurs choix de dédier ou non leurs installations (3). Elle instaure également la notion de toxicité potentielle des produits chez l'Humain, et demande aux industriels de prouver que le médicament fabriqué ne contient pas de produits indésirables qui pourraient être toxiques pour le patient.

Nous allons tout d'abord évoquer les risques de contamination dans l'industrie, ainsi que les moyens pour prévenir et lutter contre ces contaminations, dont le nettoyage est une partie essentielle. Nous verrons ensuite comment prouver que le nettoyage est efficace par la technique de validation, et les nouvelles recommandations associées.

1ère partie : Contamination : prévention et lutte

I. La contamination

La contamination est un souci majeur en industrie pharmaceutique. En effet, dans le but de respecter le principe clé de qualité du médicament, celui-ci doit respecter des normes strictes en termes de présence de produits toxiques, de microorganismes, et de substances étrangères.

Pour les médicaments à usage oral, une tolérance plus ou moins importante est acceptée selon le type de contamination rencontrée. Pour les médicaments injectables, le niveau de contamination toléré est beaucoup plus faible, voire nul selon les contaminants.

Comme nous le verrons par la suite, la validation du nettoyage des équipements est un des maillons permettant de s'assurer de la non-contamination du médicament ; mais voyons tout d'abord à quels types de contamination les industries pharmaceutiques peuvent être confrontées, et comment les éviter.

1. Types de contamination

Il existe 4 types de contaminations auxquelles les industriels sont confrontés (4) :

- Contamination microbiologique (= biocontamination) : provient de microorganismes tels que les virus, les bactéries, les levures, les moisissures. Certains sont pathogènes et peuvent entraîner de graves effets chez l'Homme.

Pour comptabiliser ces taux de microorganismes, les laboratoires de Contrôle Qualité effectuent des contrôles microbiologiques sur les matières premières reçues, ainsi que sur les produits à chaque stade de fabrication.

- Contamination particulaire : la notion de particule englobe tous les éléments étrangers au médicament, c'est-à-dire les poussières, les fibres de tissus, les phanères des opérateurs (cheveux, ongles, peau), les insectes...

- Contamination chimique : contamination liée aux composants du médicament ou aux agents de nettoyage, soit par transformation non contrôlée d'un des produits, soit par contamination croisée entre deux médicaments ou avec un agent détergent.

- Contamination croisée : apport involontaire d'un produit ou de l'un de ses constituants dans un autre produit, de façon directe ou indirecte, par l'intermédiaire d'un équipement mal nettoyé par exemple.

Ce type de contamination est le plus redouté par les industriels et est donc pris en compte lors de la validation du nettoyage. Il s'agit alors de s'assurer que le médicament précédemment fabriqué ainsi que les agents de nettoyage ont été bien éliminés de la surface de l'équipement ayant servi à la fabrication, et qu'ils ne pourront ainsi pas contaminer le prochain médicament qui sera fabriqué dans ce même équipement.

Le chapitre 5 des BPF précise : « La contamination croisée doit être évitée en portant une attention toute particulière à la conception des locaux et des équipements, tels que décrits au Chapitre 3. Ceci doit être appuyé par la conception du procédé et par la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles adéquates, y compris des procédés de nettoyage efficaces et reproductibles permettant de contrôler le risque de contamination croisée. » (5).

2. Sources et vecteurs de contamination

Il est possible de trouver les différentes sources de contamination possiblement rencontrées en industrie pharmaceutique en utilisant le diagramme d'Ishikawa, plus communément appelé « méthode des 5M ». Cette méthode permet de rechercher et de présenter de manière simple les différentes causes possibles d'un problème. Elle est très utilisée en production pour la recherche de causes de déviations survenues pendant la fabrication d'un médicament. Elle permet de trouver la ou les cause(s) racine(s) afin de mettre en place les solutions adaptées pour éviter la récurrence de ces déviations.

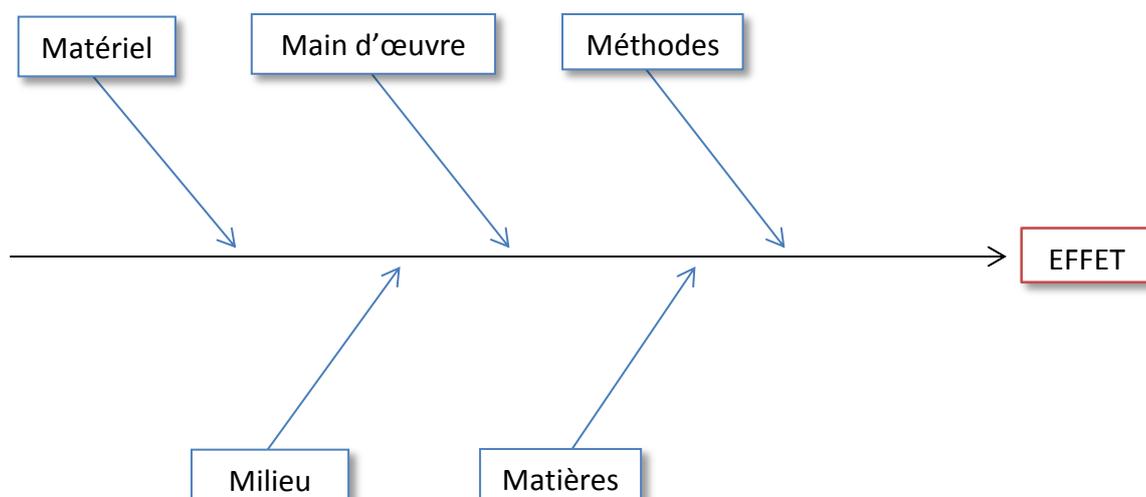


Figure 1 : Diagramme des 5M (ou diagramme d'Ishikawa)

a. Matériel

La dégradation accidentelle ou l'usure des équipements dans le temps peut favoriser la présence de contaminants au fur et à mesure des utilisations, comme par exemple des particules de métaux qui peuvent se détacher d'une cuve au fil des lavages s'ils sont trop agressifs.

Le matériel utilisé pour le nettoyage des équipements et des locaux peut également être source de contamination ; leur choix est donc très important pour garantir la qualité du nettoyage.

Enfin, il ne faut pas oublier que les éléments de communication (téléphones, stylos, etc) peuvent eux aussi être des vecteurs de contamination à cause de leur design offrant des zones de rétention, ou à cause de leur matière de composition (par exemple leur porosité).

b. Main d'œuvre

Le personnel présent en zone de fabrication est la source la plus potentielle de contamination d'un produit. En effet, un être humain émet environ 100000 particules par minutes lorsqu'il est au repos, et peut en émettre jusqu'à 30 millions lors d'une activité physique.

Le personnel peut également contaminer un produit s'il ne suit pas correctement les procédures et les bonnes pratiques inculquées lors de ses formations ; par exemple s'il ne nettoie pas correctement un équipement, il favorisera le risque de contamination croisée.

c. Méthodes

Les méthodes de fabrication doivent être adaptées aux produits fabriqués et décrites dans des documents. Une procédure mal écrite peut être source de confusions, et amener à de mauvaises pratiques des opérateurs qui peuvent alors fabriquer le médicament ou nettoyer les équipements de manière inappropriée, et donc engendrer des contaminations croisées. De même, une méthode de fabrication ou de nettoyage trop complexe ou non adaptée peut être source d'erreurs fréquentes et peut avoir un impact sur la qualité finale du produit.

d. Milieu

Les flux d'entrée et de sortie de matières, d'air, d'eau, et du personnel peuvent être sources de contamination. La gestion de ces flux devra alors être maîtrisée.

Aussi, des locaux dont la conception ne serait pas adaptée à de bonnes conditions de travail peuvent être une cause de contamination, par exemple une pièce contenant des recoins difficiles d'accès pouvant être l'objet d'une accumulation de poussière, qui pourrait se retrouver dans le produit fabriqué si le technicien touche malencontreusement cette zone puis l'équipement de fabrication.

e. Matières

Les matières premières utilisées pour la fabrication des médicaments peuvent être elles-mêmes une source de contamination particulaire ou microbiologique.

L'eau utilisée au cours du procédé de fabrication ou du nettoyage peut également apporter des contaminants.

Les emballages des matières premières, de mauvaises conditions de stockage ou de transport, l'utilisation de matières de provenance incertaine sont autant de causes possibles de contamination du produit final.

Les produits utilisés pour le nettoyage des équipements et des locaux peuvent également être une source de contamination si leur utilisation n'est pas maîtrisée.

II. Prévention de la contamination

Dans le but d'obtenir un médicament de qualité, la logique veut que les contaminations présentées précédemment soient le plus possible évitées. Les industriels mettent alors en place de nombreuses stratégies pour éviter les contaminations, notamment les contaminations croisées. Il devient plus simple de maîtriser le niveau de contamination lorsqu'elle est avant tout minimisée grâce à des actions de prévention.

Nous allons donc aborder dans cette partie les différentes méthodes de prévention de la contamination.

1. Application des 5M

Pour éviter les contaminations et fabriquer un médicament de qualité, le fabricant se doit de respecter les principes clés dictés dans le guide des BPF. Ces principes sont également basés sur la méthode des 5M que nous avons vue précédemment, à savoir :

a. Matériel

Selon le chapitre 3 des BPF partie I, « le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec » ; de plus « les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la qualité pourrait en être affectée. » Il faut donc choisir des matériaux inertes dans la mesure du possible, adaptés aux composants utilisés et aux usages qui en sont faits.

Les équipements doivent être identifiés par un étiquetage afin d'éviter toute confusion.

Le matériel de nettoyage se doit également d'être de qualité, doit être adapté à l'équipement à nettoyer, et doit être entretenu ou remplacé régulièrement de façon à obtenir une performance toujours égale.

Dans certains cas, un matériel dédié est associé à chaque produit fabriqué, dans le but de réduire le risque de contamination croisée.

b. Main d'œuvre

Comme expliqué dans le chapitre 2 « Personnel » des BPF : « La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à

bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et formalisées. Tous les membres du personnel doivent être sensibilisés aux principes des bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment d'y inclure les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité concernée. »

Le personnel est tenu de respecter les règles d'hygiène et de sécurité imposées, et doit avoir une tenue adaptée à l'activité effectuée.

De plus, tous les membres de l'entreprise doivent connaître (ou savoir retrouver) les procédures inhérentes à leur poste et les respecter.

Au sein de l'entreprise, toutes les mesures doivent être prises afin de limiter le plus possible les erreurs d'origine humaine ; ainsi, des procédures clairement écrites, du matériel et des locaux adaptés, des emplois du temps accordant suffisamment de temps à chaque tâche, permettent de limiter les erreurs humaines, et donc les risques de contamination croisée, par exemple par un nettoyage qui pourrait être mal fait par manque de temps.

c. Méthodes

Pour fabriquer un médicament d'une qualité constante, aucune étape ne doit être laissée au hasard. Qu'il s'agisse de la formation du personnel, des méthodes de fabrication, de la qualité des matières premières, ou encore des méthodes de nettoyage, tout doit être maîtrisé et noté afin de s'assurer d'une qualité reproductible dans le temps.

Pour cela, la documentation est capitale. Les BPF précisent que « l'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments »

Les procédures sont des documents qui explicitent des activités et des méthodes de travail. Par exemple, pour le nettoyage des équipements de production, une procédure expliquera étape par étape comment nettoyer pour obtenir un matériel propre.

De plus, toutes les activités effectuées pour produire un médicament doivent être tracées au moment de la fabrication. Lors d'une inspection, les inspecteurs considèrent que « ce qui n'est pas écrit n'existe pas ». Les informations nécessaires à la traçabilité des données réglementaires obtenues durant la fabrication du médicament doivent être notées dans son dossier de lot, dossier qui est systématiquement vérifié avant la mise sur le marché du lot concerné. Il y sera par exemple reporté les matières ajoutées ainsi que leurs poids, le rendement de chaque étape clé de la fabrication, les résultats des tests obligatoires (nombre de microorganismes, teneur en principe actif...).

Lorsqu'un processus est décrit dans une procédure et qu'il n'est pas respecté, cela est considéré comme une déviation. Selon l'impact potentiel de chaque déviation (par exemple non-respect des BPF, ou danger pour le patient), un traitement spécifique sera opéré afin d'en trouver la cause et de faire en sorte que le problème

ne survienne plus. Par exemple, si le nettoyage d'un équipement ne s'est pas déroulé comme prévu à cause d'une buse de lavage bouchée, une action de vérification plus régulière de l'état des buses sera mise en place, afin que ce problème ne réapparaisse plus.

d. Milieu

Les locaux et leur environnement doivent être adaptés au type d'activité qui s'y produit.

Chaque flux (humain ou matériel) doit être défini par la technique de la marche en avant. Cela permet de réduire le risque de contamination croisée.

Les BPF précisent que « les locaux doivent, de préférence, être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise » (5).

De plus, chaque zone de production doit être dotée d'un contrôle d'accès limité aux membres autorisés et formés.

Les locaux doivent être conçus de manière à être facilement nettoyés, comme l'indiquent les BPF : « Les locaux et le matériel [...] doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées » (5).

Il faut alors éviter les recoins inaccessibles, les angles droits, les matières rugueuses, ainsi que tout élément qui pourrait entraver un nettoyage correct.

Le nettoyage de la salle de production doit être tracé par écrit et vérifié par un tiers avant de pouvoir y effectuer une activité suivante.

e. Matières

Les matières premières utilisées doivent être des matières autorisées par les Autorités, et contrôlées selon des méthodes prédéfinies et validées (par exemple, méthodes données par la Pharmacopée).

Les fournisseurs de matières premières doivent être audités régulièrement, afin de s'assurer des pratiques de fabrication et d'approvisionnement correctes.

Chaque matière doit être étiquetée, avec au minimum un code article, un numéro de lot, une date de péremption. Cette identification permet d'éviter le risque de contamination croisée du médicament par une matière première confondue avec une autre lors des pesées, ou lors de l'ajout pendant la fabrication.

L'industriel est également tenu de contrôler les produits qu'il reçoit afin de s'assurer de leur identité : « Les fabricants de produits finis sont responsables des contrôles des matières premières, tels que définis dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ils peuvent utiliser tout ou partie des résultats de contrôle du fabricant autorisé de matières premières mais doivent, au minimum, procéder à un test d'identification de chaque lot, conformément à l'Annexe 8. » (5).

2. Les Zones à Atmosphère Contrôlée

La fabrication des médicaments a lieu dans des Zones à Atmosphère Contrôlée (appelées ZAC), c'est-à-dire dans des zones où la qualité de l'air doit respecter des normes définies, afin de ne pas contaminer les médicaments.

Selon les BPF : « Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptés à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement. » (5).

Chaque zone de production est équipée d'un traitement d'air adapté aux opérations qui s'y déroulent. Un médicament à usage parentéral (et donc stérile) ne sera pas fabriqué dans les mêmes conditions qu'un médicament à usage oral.

Quatre types de ZAC existent, et sont classées de A à D en fonction du degré de propreté exigé. Ce degré de propreté est mesuré par le nombre de particules émises par m³ d'air.

Lors de l'entrée en zone de production, le personnel passe d'abord par une zone de classe D, qui est la moins exigeante en terme de conditions atmosphériques et donc en terme d'habillement du personnel et de propreté des locaux, puis il passera dans une zone de classe C, puis éventuellement B lors de certaines opérations de fabrication de médicaments stériles. La classe A ne permet pas l'entrée de personnes physiques, car il serait impossible de n'émettre quasiment aucune particule. Il existe donc des isolateurs ou des hottes soufflant un air extrêmement pur (classé A) ; la personne se trouve à côté de l'isolateur dans un environnement de classe B. La manipulation des produits qui se trouvent sous le flux A se fait par des gants insérés dans la paroi de l'isolateur, ou sous une hotte soufflant un air laminaire qui empêche le dépôt de particules dans le produit.

Les zones sont classées de A à D selon la norme EN/ISO 14644-1 :

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

Tableau 1 : Classification des zones en fonction du nombre de particules par m³

Ces taux maîtrisés de particules s'obtiennent grâce à un habillement spécifique du personnel (masques, charlottes, blouse, chaussures adaptées...), par un nettoyage

scrupuleux des locaux, ainsi qu'à des dispositifs permettant d'éviter toute introduction de particules, ou permettant de les éliminer rapidement. On peut par exemple citer les bouches d'aération et de reprise d'air, qui permettent de renouveler l'air sale avec de l'air filtré grâce à des centrales de traitement d'air qui purifient l'air ambiant, ou encore les pièges à insectes installés en amont des entrées des salles de production.

Il apparaît ici à nouveau l'importance de la formation du personnel, qui doit connaître les techniques d'habillage et avoir un comportement adapté en fonction des zones dans lesquelles il travaille, afin de ne pas contaminer l'atmosphère de la zone de production.

3. Gestion du risque qualité

Le but de la gestion du risque qualité, communément appelée « QRM » (= Quality Risk Management), est de caractériser et maîtriser en amont les risques liés aux produits, aux procédés, et aux équipements. Il contribue à l'amélioration continue de la qualité, tout au long du cycle de vie du produit. La mise en place d'un tel système est une obligation des BPF, qui rappellent dans le Chapitre 5 que « un processus de gestion du risque qualité, comprenant une évaluation de l'activité et de la toxicologie, doit être utilisé afin d'évaluer et contrôler les risques de contamination croisée des produits fabriqués. » (5).

Lors d'un exercice de validation de nettoyage, le procédé de nettoyage doit être appliqué comme prévu en routine. Il est donc nécessaire de le décrire en détail et d'en identifier les paramètres critiques au travers d'une analyse de risques. Cette caractérisation des paramètres critiques permet de les contrôler et d'évaluer les potentiels impacts en cas de non-respect du procédé ou de changement de ceux-ci. Les solutions préventives sont ainsi à adapter en fonction du risque identifié de chaque activité.

Le QRM permet également de connaître les risques liés au procédé de fabrication et aux substances utilisées, et grâce à cela de décider de dédier des équipements à un produit en particulier, ou au contraire d'approuver la fabrication de plusieurs produits dans un même équipement.

« Les mesures pour prévenir la contamination croisée doivent être proportionnées aux risques. Les principes de gestion du risque qualité doivent être utilisés pour évaluer et contrôler les risques. » (5).

Dans le cas de la validation de nettoyage, on prend en compte l'analyse de risques pour pondérer l'effort de validation en fonction du risque pour le patient que présente un équipement ou un produit.

Le schéma ci-dessous montre une approche globale de la vision « QRM » et de sa finalité :

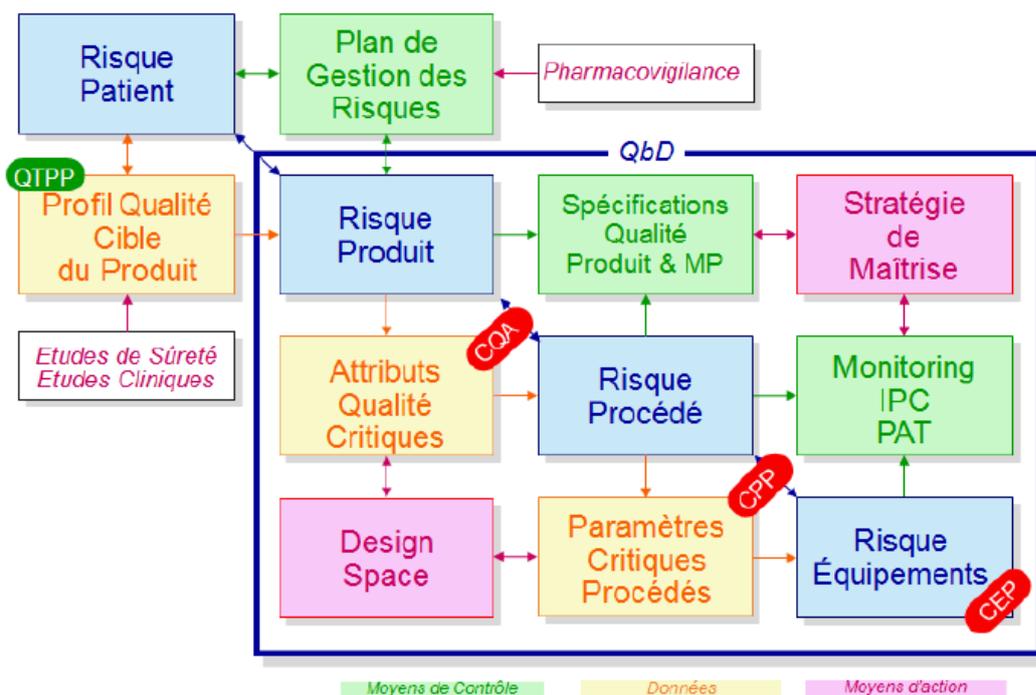


Figure 2 : Approche globale du QRM selon ICH Q9

Les analyses de risques pour les opérations pharmaceutiques sont organisées selon trois niveaux :

- **Risque Produit** : permet d'identifier les caractéristiques qualités critiques du produit qui ont un impact sur le patient (Attributs Qualité Critiques / Critical Quality Attribute / **CQA**) ;
- **Risque Procédé** : permet de savoir précisément en quoi chaque étape contribue à la maîtrise du risque produit et ainsi de déterminer les paramètres critiques des procédés / Critical Process Parameters / **CPP** ;
- **Risque Equipement** : permet de gérer les risques présentés par les différents équipements tout au long des procédés (Critical Equipment Parameter / **CEP**).

Ces trois risques sont à connaître et à maîtriser car ils ont un impact sur le **risque patient**, qui représente la finalité de l'exercice QRM.

III. Lutte contre la contamination : le nettoyage

La prévention des contaminations permet d'éviter une partie importante des contaminations qui pourraient polluer un site de fabrication. Mais il est impossible d'éviter à 100% les contaminations, car l'entrée de matières premières et du personnel est indispensable à la fabrication des médicaments. Pour les contaminations qui ne peuvent être évitées, il faut alors mettre en place un moyen de les éliminer : le nettoyage.

1. Importance du nettoyage

Le nettoyage est un élément essentiel dans la fabrication des médicaments, car il permet d'éviter les contaminations croisées entre produits ou les contaminations par des particules étrangères.

Les BPF indiquent que « Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement » ; « Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées. » (5).

Le nettoyage doit se faire dans des conditions prédéfinies et adaptées afin de ne pas altérer les équipements de production et d'être d'une efficacité constante.

Lorsqu'il est manuel, le nettoyage représente environ 50% du temps de travail d'un opérateur en fabrication. Ce temps comprend le démontage, le nettoyage, et le remontage des machines. Il est donc intéressant de travailler régulièrement à l'optimisation de ces opérations pour gagner en efficacité ainsi qu'en temps de main d'œuvre, et donc en coût de production.

Les outils de nettoyage doivent être adaptés au type et à la configuration du matériel à nettoyer, et ces outils doivent être eux-mêmes faciles à nettoyer, et remplacés dès que nécessaire, comme demandé par les BPF : « Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination. » (5).

Les techniques de nettoyage sont étudiées sur le terrain afin de trouver avec les opérateurs la méthode la plus efficace, la plus rapide et la plus reproductible possible. Ces méthodes doivent ensuite être approuvées par une étude de validation du nettoyage.

2. Mécanismes d'action des détergents

De par leur action chimique, les détergents sont souvent indispensables à un nettoyage efficace. Chacun peut avoir une action particulière selon sa composition. Par exemple, les détergents alcalins éliminent mieux les souillures organiques (comme les bactéries, le sang, les graisses), tandis que les détergents acides éliminent plus facilement les souillures minérales (comme le calcaire, la rouille).

Les détergents sont composés généralement de :

- Tensioactifs :

Les tensioactifs peuvent avoir différentes propriétés en fonction de leur HLB, c'est-à-dire la proportion entre leur partie lipophile et leur partie hydrophile.

Leur pouvoir mouillant est en particulier recherché, car il diminue la tension de surface de la solution nettoyante afin qu'elle s'introduise dans les micro-aspérités du matériau. Ils ont également un pouvoir émulsionnant (capture de la saleté grâce à la formation de micelles), ainsi qu'un pouvoir dégraissant (élimination des produits non solubles dans l'eau).

Exemples : laurylsulfate de sodium, triméthyldécylammonium

- Agents chélatants :

Les agents chélatants séquestrent les ions métalliques afin d'empêcher leur précipitation. Ils évitent entre autres la formation de tartre.

Exemple : EDTA (éthylène diamine tétra-acétique)

- Actifs antimicrobiens :

Utilisés dans les formules dites désinfectantes, ces molécules agissent généralement par perforation de la membrane des microorganismes, puis par dénaturation des protéines ou inhibition des enzymes nécessaires à leur fonctionnement.

Exemples : ammoniums quaternaires, alcools, dérivés du chlore

- Tampons :

Les tampons stabilisent le pH de la solution. Le pH influence l'efficacité des autres composants du détergent.

Exemples : phosphates, acide lactique

- Solvants :

Composés inertes qui permettent de diluer la solution, mais également de dissoudre ses composants.

Exemples : eau, alcool

Voici quelques exemples de détergents utilisés dans l'industrie pharmaceutique (6) :

- Surfa'safe Premium[®] : détergent désinfectant (bactéricide, levuricide, fongicide) dont le composé actif est le didécylméthylammonium ;
- Anioxy-spray WS[®] : sporicide composé de peroxyde d'hydrogène et d'éthanol en milieu aqueux ;

- Kophanios IP CIP.B[®] : détergent alcalin avec un haut pouvoir mouillant, adapté au nettoyage des poudres hydrophobes ou dispersées en phase grasse, composé de différents tensioactifs en milieu alcalin.

3. Paramètres influençant le nettoyage

L'efficacité du nettoyage résulte de la mise en œuvre combinée de quatre facteurs qui sont (7) :

- L'action chimique :

L'action chimique est produite par l'utilisation d'un détergent lorsque cela est nécessaire. Comme vu précédemment, le détergent aide à éliminer les souillures organiques ou minérales. Cette action dépend du produit choisi, de son dosage, et de la qualité de l'eau utilisée.

L'utilisation d'un détergent peut s'avérer inutile si l'on prouve que la souillure s'élimine parfaitement avec de l'eau seule.

- L'action mécanique :

L'action mécanique peut être matérialisée par les frottements, l'abrasivité des matériaux de nettoyage (lingettes, microfibres, brosses), la distance et la puissance du jet d'aspersion, ainsi que son angle d'impact. Elle permet de renouveler l'impact de la solution de nettoyage avec la surface à nettoyer, et faciliter ainsi la captation de la souillure par la solution détergente.

- L'action de la température :

La température permet d'accélérer l'effet nettoyant de certains produits. Elle accélère les réactions chimiques et favorise la pénétration des tensioactifs. Elle agit aussi sur les salissures en favorisant leur détachement des supports.

- L'action du temps :

La durée de l'action chimique, qui correspond au temps de contact entre le produit détergent et/ou l'eau avec les surfaces à nettoyer, ainsi que la durée de l'action mécanique, sont majeures pour un nettoyage correct et reproductible.

L'action combinée de ces quatre facteurs est appelée le « cercle de Sinner », représenté sur la figure ci-dessous :

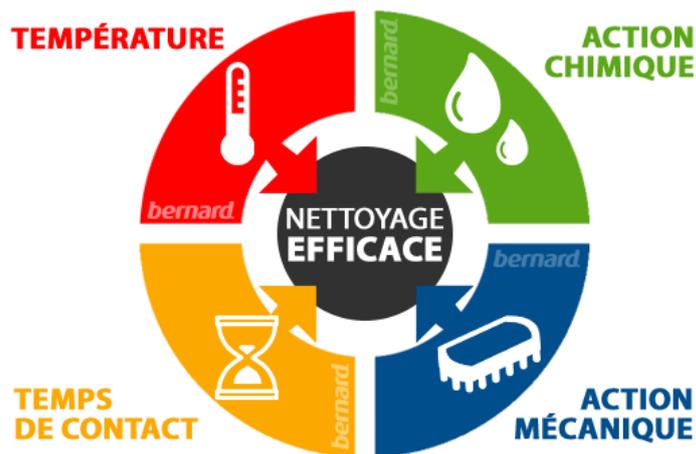


Figure 3 : Cercle de Sinner

L'efficacité du nettoyage dépend de l'équilibre entre ces quatre facteurs. Si, pour une raison particulière, on veut diminuer la proportion de l'un des facteurs, il faudra compenser en augmentant la proportion d'un des trois autres facteurs pour conserver l'efficacité du nettoyage.

4. Types de nettoyage

Différents modes de nettoyage sont utilisés dans l'industrie, et seront choisis en fonction de plusieurs facteurs :

- Nettoyage manuel :

Lors du nettoyage manuel, les opérations de nettoyage se font entièrement par l'opérateur de production, à l'aide d'outils adaptés (brosses, éponges...). Il a l'avantage d'être simple à mettre en œuvre et peu coûteux, mais ce type de nettoyage amène un risque de variabilité des méthodes et donc des résultats entre les différents opérateurs. Il est par conséquent très important de bien former les opérateurs aux procédés de nettoyage mis en place, afin d'être le plus reproductible possible et obtenir des équipements toujours propres.

Ce type de nettoyage prend généralement plus de temps, et nécessite beaucoup de main d'œuvre humaine.

- WIP = Wash In Place (nettoyage semi-automatique) :

Il s'agit d'aider l'opérateur pour certaines opérations de nettoyage grâce à des systèmes qui nettoient des parties d'équipements de façon automatique. Ces opérations peuvent se faire en temps masqué, ce qui permet à l'opérateur de gagner du temps et de nettoyer manuellement d'autres parties d'équipements en même temps.

Le WIP peut concerner par exemple le rinçage d'une cuve par une buse de rinçage, ou encore le lavage des pièces détachables en machine à laver.

- CIP = Clean In Place (nettoyage automatique) :

Le nettoyage s'effectue de manière totalement automatique. L'opérateur n'intervient que pour commander les opérations, il n'effectue aucun nettoyage ou rinçage manuellement.

Les méthodes de nettoyage automatisées se basent sur l'utilisation de techniques d'aspersion (pression par des fluides circulants) ou d'ultrasons. Ce type de nettoyage est coûteux à mettre en place, mais permet un gain de temps considérable ainsi qu'une parfaite reproductibilité des nettoyages, et une économie de main d'œuvre.

5. Procédures de nettoyage

Une procédure est un texte formalisé qui décrit un procédé, une marche à suivre pour obtenir un résultat voulu.

Ces textes sont approuvés par un responsable défini qui appartient à l'assurance qualité, puis ils sont édités, signés par les personnes concernées, et rendus disponibles dans les locaux apparentés. Ils sont mis à jour à chaque fois qu'une modification de procédé a lieu pour toujours être en accord avec la réalité du terrain.

Le guide des PBF indique que le matériel de fabrication « doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec. » (5).

Avant tout démarrage d'un procédé, le technicien portera à sa disposition les procédures dont il a besoin pour mener ses opérations.

Les procédures de nettoyage définies par les équipes de production doivent être scrupuleusement suivies, car les techniques de nettoyage et donc les résultats peuvent varier d'un opérateur à l'autre si la procédure ne décrit pas de façon suffisamment précise les différentes étapes à suivre. Or, il faut que le résultat du nettoyage soit le plus reproductible possible afin de s'assurer d'un niveau de propreté constant et suffisant.

Il faut par exemple veiller à bien indiquer sur les procédures les températures à respecter, la concentration du détergent à introduire, les temps d'application, ou encore les outils à utiliser.

Les procédures doivent être claires et pratiques à appliquer afin d'optimiser le travail des opérateurs.

Voici un exemple des étapes à réaliser lors du nettoyage d'un équipement :

- 1) Dépoussiérage pour enlever le maximum de poudre restante
- 2) Pré-lavage à l'eau de ville
- 3) Lavage à l'aide d'un détergent dilué dans l'eau de ville à une certaine température, et action mécanique par frottements manuels
- 4) Pré-rinçage à l'eau de ville

5) Rinçage à l'eau déminéralisée

6) Essuyage/séchage avec un chiffon à usage unique, imprégné d'alcool si nécessaire pour enlever les éventuelles traces restantes de produit ou de calcaire

7) Protection de l'équipement par un film plastique, et étiquetage permettant de tracer la date du nettoyage

Afin de tracer les opérations de nettoyage, un cahier de suivi doit être mis à la disposition du technicien effectuant cette opération, qui doit le remplir et le faire vérifier par un second technicien habilité à la vérification ; c'est ce qu'on appelle un « double-check ».

Les BPF indiquent qu'il faut effectuer une « tenue d'enregistrements détaillés des procédés de nettoyage afin de s'assurer que le nettoyage a bien été effectué conformément aux procédures approuvées » (5).

Ce cahier de suivi peut être substitué par un enregistrement informatique lorsque le nettoyage se fait de façon automatisée. La recette de nettoyage choisie par ordinateur se lance, et les paramètres appliqués s'enregistrent automatiquement dans le système, ce qui permet d'éviter les erreurs ou les oublis de traçabilité.

En conclusion de cette première partie, nous avons vu que la contamination dans l'industrie pharmaceutique doit être évitée à tout prix, et que pour cela les industriels mettent en place des mesures de prévention, mais aussi des moyens de lutte consistant en un nettoyage scrupuleux.

Seulement, pour s'assurer de l'efficacité de ce nettoyage, il faut mettre en place des moyens de prouver que la technique de nettoyage appliquée est suffisamment efficace. Il faut prouver que le produit fabriqué par la suite dans le même équipement ne nuira pas à la santé du patient, par exemple par une contamination croisée avec le médicament fabriqué précédemment.

C'est ce que nous allons aborder dans la seconde partie de cette thèse.

2^{ème} partie : Validation du nettoyage - Recommandations de l'annexe 15 des BPF

I. Approche théorique

1. Définitions

Le nettoyage est un procédé indispensable dans la lutte contre les contaminations croisées. Ce procédé nécessite d'être validé, afin de s'assurer de son efficacité et d'en apporter la preuve. Voici tout d'abord quelques définitions pour bien comprendre de quoi il s'agit :

Validation (8) :

« Programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés. »

La validation est un outil de maîtrise de la qualité.

Validation d'un procédé (9) :

« Informations documentées attestant que le procédé, utilisé dans le cadre des paramètres établis, est capable de fonctionner efficacement et de manière reproductible pour produire un médicament répondant aux spécifications et caractéristiques qualitatives préalablement déterminées. »

Validation du nettoyage (9) :

« Information documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée élimine le produit ou les agents utilisés préalablement pour nettoyer l'équipement, de manière reproductible, en-dessous du niveau de contamination résiduelle maximale autorisée déterminé scientifiquement. »

Selon la SFSTP, « Valider scientifiquement une méthode de nettoyage, c'est démontrer, de manière documentée, que les différentes étapes d'un procédé de nettoyage conduisent à obtenir une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée, et ceci de manière reproductible. » (10).

Le contrôle visuel des équipements après nettoyage est indispensable, mais ne peut pas constituer à lui seul un moyen de garantir la propreté. Il faut donc prouver l'absence de contaminants sur les équipements nettoyés par des méthodes scientifiques. C'est en cela que la validation du nettoyage intervient.

La validation du nettoyage s'inscrit, comme toutes les autres validations, dans un cadre global de politique de validation. L'entreprise définit une politique générale de validation, ayant pour objectif premier l'assurance de la qualité, et une meilleure maîtrise et compréhension des procédés.

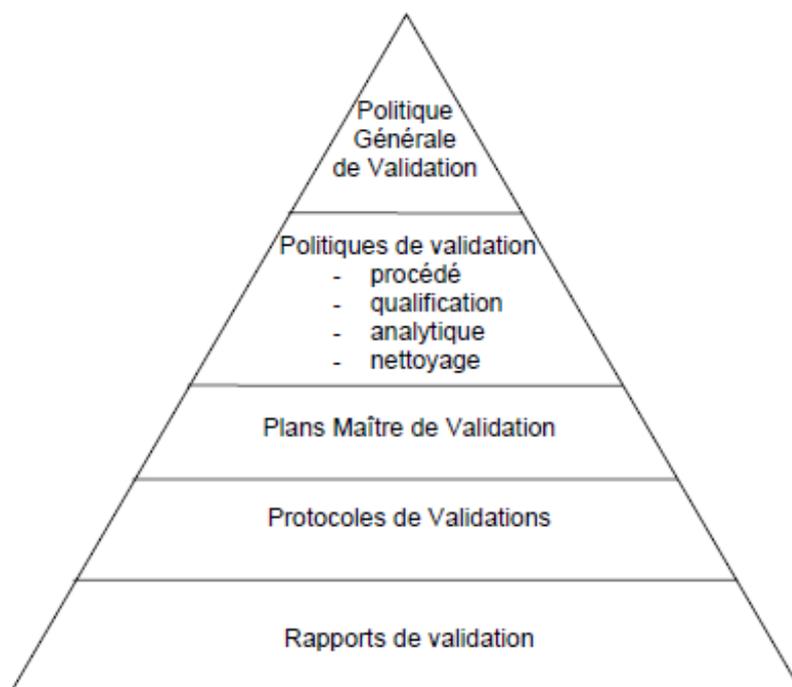


Figure 4 : Schéma de la structure générale de validation

Cette pyramide de la validation montre la hiérarchie à mettre en place pour bien mener une politique de validation dans son ensemble. Chaque strate fait l'objet d'une procédure indiquant les éléments choisis par l'entreprise pour mener cette politique. Plus le document se trouve vers la base de la pyramide, plus les éléments seront précis et détaillés.

2. Objectifs de la validation du nettoyage

La validation du nettoyage est l'un des moyens permettant au fabricant de lutter contre les contaminations croisées, et ainsi de garantir la sécurité du médicament fabriqué. Cette démarche est utilisée pour s'assurer que la méthode de nettoyage utilisée permet de ne pas retrouver de quantités nocives du produit A dans le produit B fabriqué par la suite dans le même équipement. Cette démarche prévient l'erreur ou le défaut, plutôt que d'avoir à le constater à posteriori ; c'est le principe même de l'Assurance Qualité.

Il n'est pas nécessaire de valider le nettoyage entre deux lots d'un même produit, ou si les équipements sont utilisés pour la fabrication d'un unique produit. La FDA précise : « When the cleaning process is used only between batches of the same product (or different lots of the same intermediate in a bulk process) the firm need

only meet a criteria of, "visibly clean" for the equipment. Such between batch cleaning processes do not require validation. » (1).

Il faut donc s'assurer que l'équipement est propre au moyen d'une observation visuelle, en sachant que la plupart des substances seraient visibles à raison d'environ 100µg/25cm² de surface nettoyée, soit 4 µg/cm², en tenant compte des conditions d'observation (11).

En revanche, la validation du nettoyage est obligatoire lorsqu'on utilise un même équipement pour la fabrication successive de différents produits.

Les zones à valider sont toutes les zones en contact direct avec le produit, mais également les zones en contact indirect avec risque de contamination (zones proches du produit, zones manipulées par les opérateurs...).

Nous verrons par la suite qu'une stratégie de validation peut être mise en place afin de ne pas avoir à valider toutes les zones concernées.

3. Règlementations

a. Recommandations historiques

La validation des procédés est une obligation réglementaire, que ce soit pour le nettoyage des équipements, ou pour tout autre procédé, comme la méthode de fabrication d'un médicament.

En 1963, dans le premier guide GMP de la FDA, il était seulement indiqué qu'il était « nécessaire de maintenir le matériel propre et rangé. ».

Au départ, la « validation » du nettoyage se faisait uniquement grâce à une inspection visuelle de l'équipement nettoyé. Or, comme vu précédemment, la plupart des substances seraient visibles à partir de 4 µg/cm². Cette méthode ne permet pas de distinguer tous les résidus de produits, et s'avère donc insuffisante pour s'assurer qu'on ne retrouvera pas de quantités nocives du produit A dans le produit B fabriqué par la suite dans le même équipement.

Le premier guide français intitulé « les pratiques de bonne fabrication », publié en 1978 sous forme d'annexe à la Pharmacopée, est un document succinct ne précisant pas les détails et la mise en œuvre du nettoyage. La deuxième édition « les bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutique », publiée en 1985, intègre la notion de nettoyage mais n'évoque pas encore le terme de validation, excepté dans la partie consacrée aux médicaments stériles.

Il faudra attendre le début des années 1990 pour qu'apparaisse la notion de validation dans les textes. Depuis les années 1990, la validation du nettoyage est considérée comme un point critique et fait souvent l'objet de questions lors d'audits par des clients ou d'inspections par les Autorités. La FDA a d'ailleurs rédigé en 1993 un guide à l'usage des inspecteurs spécifique à la validation de nettoyage, qui

précise les grandes lignes de la démarche et donne des indications pour atteindre un niveau de propreté acceptable. (1) Ce guide est consultable par tous et peut donc être utilisé par les industriels pour connaître les points importants à respecter au sujet de la validation du nettoyage.

Avant la publication de la nouvelle annexe 15 des BPF en 2015, ce sont les méthodes « 1/1000^e de la dose thérapeutique », « 10ppm de produit A dans le produit B », ou encore « DL50 » qui étaient le plus souvent utilisées.

Les 2 premières méthodes sont encore actuellement utilisées et seront explicitées dans le chapitre II.2. Quant à la méthode DL50, qui représente la plus petite dose de médicament qui s'avère létale pour 50% des individus, elle prend en compte la toxicité chez l'animal et non chez l'Homme, ce qui peut causer un biais de transposition. Nous verrons donc que cette méthode n'est plus préconisée actuellement et qu'elle a été remplacée par une autre méthode prenant en compte la toxicité chez l'Homme.

b. Obligations générales

La validation du nettoyage des surfaces critiques est une obligation BPF :

« En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Une méthode axée sur une évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation. »

« Les opérations de nettoyage doivent être validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. » (5).

Le seul cas où le nettoyage peut se passer d'une validation scientifique est lorsque plusieurs campagnes d'un même médicament sont produites successivement. Dans ce cas, l'équipement devra simplement être « visuellement propre » avant de lancer une nouvelle campagne (1).

L'exercice de validation se déroule généralement de façon prospective, c'est-à-dire que la validation a lieu avant la production de routine des produits destinés à la vente (9). C'est ce type de validation qui est le plus recommandé par les Autorités.

Mais l'industriel peut également, « dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'il existe un rapport bénéfice-risque élevé pour le patient » (9), opter pour une validation concomitante, encore appelée concourante ou simultanée. Il s'agit de commencer à produire des lots de routine avant même d'avoir achevé le programme de validation. Il faudra tout de même attendre les résultats de la validation avant de libérer les lots en question sur le marché.

La validation rétrospective, qui consistait à valider un processus après l'avoir utilisé en routine, n'est plus autorisée par les textes réglementaires.

c. Nouvelles recommandations

L'annexe 15 « Qualification et Validation » de l'Eudralex (applicable au 1^{er} octobre 2015), intégrant les concepts de l'annexe 11 d'ICH Q8-9-10-11, a été transcrite dans le guide des BPF par la décision de décembre 2016, applicable au 3 janvier 2017. Nous sommes donc actuellement face à une version amendée des BPF 15/12, qui contient notamment les nouvelles exigences de l'annexe 15.

Cette annexe propose une approche basée principalement sur l'évaluation des risques, et la prise en compte de l'aspect toxicologique des médicaments chez l'Homme. Voici ce qu'elle recommande notamment pour les limites de contamination (9) :

« Les limites de contamination résiduelle du produit doivent reposer sur une évaluation toxicologique. La justification des limites sélectionnées doit être documentée dans le cadre d'une évaluation du risque ».

Les BPF demandent de valider des limites maximales de résidus, mais n'indiquent pas de limites définies à utiliser, car chaque cas de figure rencontré dans les industries est différent. Malgré cela, ce point invite les industriels à aller au-delà des calculs historiques des limites résiduelles, et à prendre en compte en premier lieu le potentiel « toxicologique » des produits utilisés et fabriqués. On parle alors de « PDE » : Permitted Daily Exposure, ou exposition journalière maximale recommandée. La PDE permet de calculer le niveau de toxicité d'une substance chez l'Homme, et doit être prise en compte pour chaque médicament fabriqué ainsi que pour chaque produit utilisé (comme les produits de nettoyage) ayant un risque de présence dans le médicament final.

Ce point comporte une note qui renvoie à la ligne directrice de l'EMA, l'agence européenne du médicament, sur la définition des limites d'exposition à utiliser pour l'identification des risques sanitaires dans la fabrication de différents médicaments dans des installations communes (12).

La ligne directrice indique dans son paragraphe 5.3 que les macromolécules et peptides pouvant être dégradés par des pH extrêmes ou la chaleur, et qui deviennent donc pharmacologiquement inactifs, n'entrent pas dans les nouvelles recommandations d'utilisation de la PDE. Une évaluation toxicologique peut ne pas être applicable dans ces circonstances. Bien sûr, il faudra justifier cette non application par une analyse de risques documentée.

Face à ces nouveaux textes, de nombreuses entreprises se sont lancées précipitamment dans la mise en place de nouveaux critères d'acceptation selon la nouvelle méthode préconisée. Or, cette méthode n'est pas à appliquer dans tous les cas de figure.

Une utilisation parfois irrationnelle de la PDE est aujourd'hui faite, induisant des délais et des coûts injustifiés, avec en finalité des critères d'acceptation bien trop élevés pour assurer un équipement utilisable pour le produit suivant, ou supérieurs aux critères d'acceptation initiaux.

L'expérience depuis la mise en application de cette ligne directrice a montré que, souvent, le résultat obtenu par les méthodes historiques est plus strict que le résultat obtenu en utilisant la méthode toxicologique ; c'est le cas pour les substances connues comme étant peu toxiques. Cependant, pour les substances hautement toxiques, la méthode toxicologique est plus stricte que les méthodes classiques.

Ceci montre donc que la méthode de calcul des critères d'acceptation est à adapter en fonction des produits auxquels on fait face.

C'est d'ailleurs ce que précise l'EMA dans son texte « Questions and answers » (13) de décembre 2016, qui clarifie ses attentes à propos de la nouvelle ligne directrice sur les limites d'exposition : « Many existing commercial products [...] that do not belong to the highly hazardous category have a favourable therapeutic index [...] Under these circumstances, HBEL based on the 1/1000th minimum therapeutic dose approach would be considered as sufficiently conservative and could be utilised for risk assessment and cleaning purposes. ».

Cette note précise également quels produits sont considérés comme toxiques, et doivent donc utiliser la méthode PDE pour le calcul des critères d'acceptation :

- Produits génotoxiques (spécialement ceux mutagéniques) connus ou très probablement connus pour être cancérogènes pour l'homme, à savoir les produits à indication oncologique et déclarés comme tels dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du dossier d'AMM.

Exemple : Cyclophosphamide

- Produits pouvant induire des effets sur la reproduction et/ou le développement à de faibles doses (dose clinique <10 mg/jour, ou dose d'études sur animaux ≤ 1 mg/kg/jour).

Exemple : Isotrétinoïne

- Produits pouvant causer une grave toxicité ciblée sur un organe ou d'autres effets secondaires à faible dose (dose clinique <10 mg/jour, ou dose d'études sur animaux ≤ 1 mg/kg/jour).

Exemple : Colchicine

- Produits avec un haut potentiel pharmacologique (dose journalière recommandée <1 mg, ou dosage au niveau des études animales à 0.02 mg/kg/j).

Exemple : hormones de synthèse

- Produits avec un haut potentiel allergisant et/ou sensibilisant.

Exemple : Nifuroxazide

Face à un produit dont la toxicité potentielle n'est pas connue, le moyen le plus correct est de calculer le critère d'acceptation selon les méthodes « traditionnelles » (1/1000^{ème} de la dose thérapeutique et 10ppm) et selon la méthode toxicologique, et de garder le critère le plus restrictif des trois.

Pour les substances hautement dangereuses et toxiques, la détermination de la PDE est nécessaire, mais devra toujours être comparée aux critères calculés sur la base des méthodes traditionnelles au cas où le résultat serait plus restrictif.

Pour les produits connus comme étant peu toxiques, les méthodes traditionnelles de calcul sont toujours recevables et justifiées.

Dans le cas de la méthode toxicologique, l'appel à un toxicologue professionnel est indispensable pour compiler les données et évaluer correctement la toxicité des produits, et ainsi définir la PDE de chaque produit.

Dans tous les cas, il faut toujours connaître les résidus/impuretés auxquels nous sommes confrontés lors de la production du médicament et lors du nettoyage (par exemple des résidus de poudre difficiles à nettoyer, un produit de dégradation d'un détergent), car ce sont ces résidus qu'il va falloir traquer. Il faut adapter la méthode analytique de quantification et le critère d'acceptation en fonction du type de résidu auquel on fait face, c'est le principe même du QRM explicité dans le chapitre II.3 de la première partie de cette thèse, principe qui est évoqué dans la nouvelle Annexe 15 des BPF : « Dans le cadre de ce système de gestion du risque qualité, les décisions concernant le champs d'application et le périmètre de la qualification et de la validation doivent être fondées sur une évaluation justifiée et documentée des risques » ; « Le mode d'appréciation du risque utilisé pour soutenir les activités de qualification et validation doit être clairement documenté » (9).

En conclusion, la PDE doit être prise en compte pour les principes actifs, les excipients, les produits de nettoyage, et les produits de dégradation potentiellement toxiques, mais les approches « traditionnelles » de calcul des critères d'acceptation ne doivent pas être éliminées.

Nous verrons dans le point II.2.7. comment calculer ces critères d'acceptation en fonction du type de produit à valider.

4. Métiers impliqués dans la validation du nettoyage

Dans l'industrie pharmaceutique, de nombreux et variés métiers existent, et travaillent ensemble de façon complémentaire afin d'optimiser la fabrication de médicaments de qualité. Pour coordonner la validation du nettoyage des équipements - dont nous verrons par la suite les principes - plusieurs métiers sont nécessaires :

- La production : Les équipes de production sont impliquées au 1^{er} rang de la validation du nettoyage, car il est de la responsabilité des techniciens de pratiquer un nettoyage correct, respectant les méthodes indiquées dans les procédures mises à leur disposition. Le technicien doit appliquer un nettoyage scrupuleux et toujours identique à celui appris, car le niveau de propreté doit être le même à la fin de chaque nettoyage.

- L'assurance qualité : la branche qualification/validation de ce secteur est responsable du management du projet de validation du nettoyage. Elle est en charge de rédiger les documents nécessaires à la mise en place de la validation et à la conservation des preuves de celle-ci. Elle décide également des équipements à valider et des méthodes à appliquer. Ce choix s'effectue grâce à des méthodologies scientifiques.

- Les laboratoires de contrôle : En relation avec l'assurance qualité qui donne les directives, le laboratoire va effectuer des tests permettant de définir quels sont les produits dont le nettoyage est à surveiller, en déterminant lesquels sont les plus difficiles à nettoyer. Le laboratoire est également en charge de trouver la méthode d'analyse qui va permettre de détecter au mieux les résidus recherchés après le nettoyage de l'équipement.

- Le service HSE (Hygiène-Sécurité-Environnement) : il est impliqué pour vérifier que tous les moyens sont mis en œuvre pour ne pas soumettre les opérateurs de nettoyage à des risques sanitaires ou de santé physique. Lors des démontages et lavages des pièces des équipements, l'ergonomie du poste de travail doit être optimale. De même, le service HSE est en charge de s'assurer de la disponibilité des équipements de protection individuelle (EPI) comme les gants, masques, voire casques, nécessaires à la réalisation des tâches en toute sécurité.

- La maintenance : apporte son soutien à la production en veillant à maintenir en bon état les équipements de nettoyage. Ce service sera également d'une aide précieuse pour fournir à l'équipe de validation les plans des équipements, nécessaires à la définition des critères de validation du nettoyage. Leur connaissance des équipements permettra de mieux anticiper les points critiques rencontrés pendant la validation.

- La logistique : organise les plannings de production tout en tenant compte des validations de nettoyage à effectuer pour bloquer le moins possible la disponibilité des équipements, car il ne faut pas que la validation impacte négativement les engagements pris pour mettre les produits sur le marché.

II. Méthodologie de validation d'un procédé de nettoyage

Dans ce chapitre, nous décrivons les étapes nécessaires à la validation des procédés de nettoyage, le tout dans un ordre logique afin de comprendre au mieux la marche à suivre.

Voici un exemple de schéma représentant dans l'ordre les étapes à suivre pour mener à bien un exercice de validation de nettoyage :

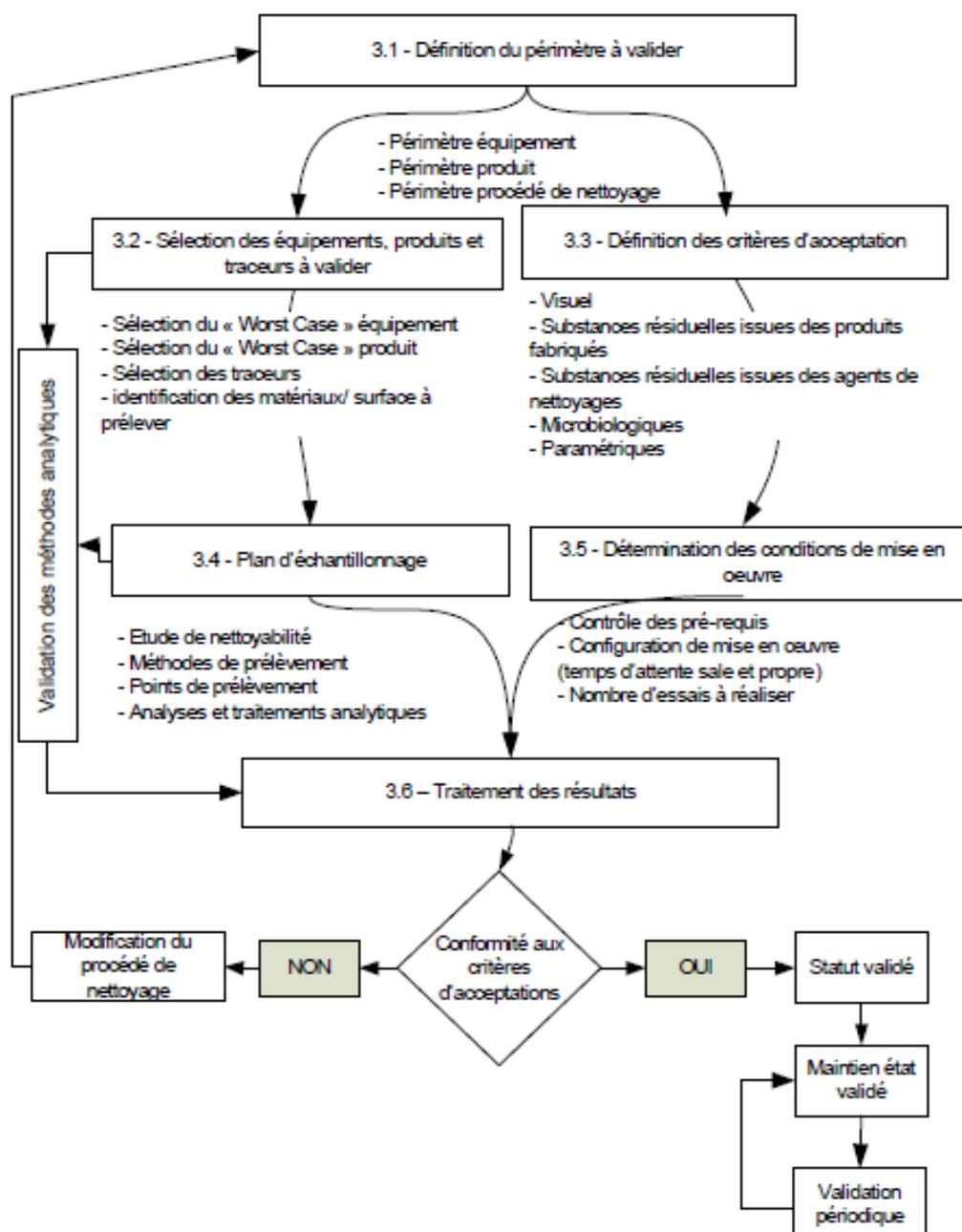


Figure 5 : Etapes à suivre pour la validation du nettoyage

Avant toute chose, il faut définir le périmètre de validation en sélectionnant les équipements à valider ainsi que les produits qui serviront de « traceurs », c'est-à-dire les produits dont la présence sera recherchée dans les équipements à valider après leur nettoyage. Ensuite, il faut définir des critères d'acceptation, un plan d'échantillonnage, et les conditions de validation sur le terrain. Enfin, les échantillons prélevés sont analysés et permettent de statuer sur la validation ou non du périmètre en fonction des résultats de ces échantillons.

Si le statut n'est pas validé, il faudra en trouver les causes et modifier le procédé de nettoyage en conséquence afin qu'il soit plus efficace.

1. Pré-requis

Un certain nombre de paramètres doivent être mis en place et vérifiés avant de débiter le travail de validation proprement dit :

a. Equipements et locaux qualifiés

Avant de valider les méthodes de nettoyage, il faut s'assurer que les équipements intervenant lors du nettoyage sont qualifiés, c'est-à-dire installés et fonctionnant de manière reproductible conformément à des spécifications pré-établies. Il faut également s'assurer que les caractéristiques environnementales des locaux sont spécifiées et maîtrisées (température, pression, hygrométrie, contamination particulaire, biocontamination, etc).

b. Procédures mises à jour et validées

Avant de passer à la validation du nettoyage, il faut dans un premier temps s'assurer que les procédures mises en place permettent d'obtenir un équipement parfaitement propre visuellement, et que les étapes qui y sont décrites correspondent exactement aux pratiques de nettoyage sur le terrain. Elles doivent être révisées dans le cas contraire pour maîtriser au mieux toutes les étapes de nettoyage menant à un équipement propre. Lors de la mise à jour d'une procédure, l'assurance qualité validera celle-ci afin d'attester du respect des bonnes pratiques de fabrication en vigueur.

Les procédures de nettoyage doivent être claires et précises, afin d'obtenir un résultat de nettoyage conforme aux attentes et reproductible entre les différents opérateurs amenés à nettoyer l'équipement.

c. Opérateurs formés

Une fois les procédés et procédures mis en place ou mis à jour, il faut former les opérateurs pour que chacun comprenne le but et l'importance de chaque opération, et que les étapes soient faites de la même manière par tous.

Comme l'exigent les BPF, « Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens. » (5).

Ces formations permettent d'insister sur l'importance du nettoyage dans une industrie pharmaceutique afin que les opérateurs se sentent impliqués dans l'obtention d'un médicament de qualité. Il faut appuyer sur le fait que les équipements doivent être visuellement propres et secs à la fin du nettoyage, sans trace de poudre ni de coulures de détergents, ou encore d'eau.

Pour le nettoyage manuel, l'habilitation de chaque technicien sera effectuée grâce à des prélèvements pour confirmer l'efficacité de leur nettoyage. Des vérifications périodiques serviront de réhabilitation lorsque nécessaire.

d. Equipements visuellement propres et secs

Avant de débiter le travail de validation, l'assurance qualité vérifie tout d'abord que les équipements sont au moins visuellement propres et secs à la fin du nettoyage. En effet, si un équipement n'est pas propre de manière macroscopique, il ne peut pas l'être de manière microscopique ; il n'est donc pas nécessaire de faire des tests de validation de nettoyage car ils donneront forcément des résultats insatisfaisants.

De plus, une inspection visuelle peut permettre la détection d'une forte contamination concentrée sur de petites surfaces, qui pourrait rester non décelée par un échantillonnage. C'est pour cela que l'inspection visuelle reste toujours la première étape à effectuer avant de procéder aux échantillonnages.

Les équipements doivent également être secs, afin d'éviter toute prolifération microbienne dans le temps.

2. Préparation des données requises

La validation du nettoyage demande un important travail en amont, avant de pouvoir commencer à prélever des échantillons sur le terrain pour vérifier concrètement que le bon niveau de nettoyage est acquis.

Nous allons décrire dans un ordre logique les différentes étapes à mettre en œuvre pour préparer la validation sur le terrain, à commencer par l'écriture d'un document Directeur décrivant les grandes lignes de la politique de validation de l'entreprise.

a. Ecriture du Plan Directeur de Validation

Un Plan Directeur de Validation (= PDV), encore appelé Plan Maître de Validation (= VMP Validation Master Plan), est un document maître qui définit l'organisation et la planification des activités de validation d'un site pharmaceutique ou d'une organisation. Il a pour objectif de documenter les éléments nécessaires à la validation pour le site, ainsi que la disponibilité des ressources opérationnelles pour la réalisation des projets de validation et pour le maintien de l'état validé.

Le plan directeur de validation est une obligation réglementaire, comme le précisent les BPF (9) : « Les éléments clés du programme de validation du site doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (VMP) ou document équivalent. »

Le plan directeur de validation fixe la ligne à suivre pour mener à bien les projets de validation du nettoyage. Il doit comprendre au minimum les informations suivantes (9):

- Politique de validation ;
- Structure organisationnelle des activités de validation, rôles et responsabilités ;
- Récapitulatif des installations, systèmes, équipements et procédés à valider, et leur statut de qualification et validation ;
- Maîtrise des changements et gestions des déviations ;
- Recommandations pour déterminer les critères d'acceptation ;
- Référence aux documents existants ;
- Stratégie de validation (incluant les méthodes de groupage des produits et des matériels, analyses de risques).

Dans la majorité des cas, les éléments suivants sont souvent associés au plan directeur de validation (14) :

- Objectifs du document ;
- Définitions et glossaire ;
- Type des nettoyages (NEP, semi automatiques, en machine, manuels...), produits de nettoyage utilisés ;
- Equipements multi produits, équipements mono produits, équipements à usage unique ;
- Spécificité pour les procédés "self cleaning process" comme les procédés biologiques, approche pour la partie "Upstream" (étapes de culture), approche pour la partie "Downstream" (étapes de purification) ;
- Définition des surfaces d'équipements concernées ;
- Approche pour les surfaces non en contact direct telles que lyophilisateurs et étuves ;
- Types de contaminants recherchés ;
- Définition des limites de temps de stockage et d'attente clés ("holding times") ;
- Méthodes de prélèvements (visuel, direct, rinçage) et plans d'échantillonnage ;
- Formation et qualification des préleveurs ;

- Méthodes analytiques (en ligne, au labo, sous traitées - directes, indirectes) ;
- Protocole de validation ;
- Rapport de validation ;
- Monitoring et suivi des paramètres après validation ;
- Maintien de l'état validé du système, "change control", revue périodique et revalidations éventuelles.

b. Détermination des équipements à valider

Le nombre important d'équipements d'un site pharmaceutique ne permet généralement pas la validation effective du nettoyage de tous les équipements du site ; ces derniers sont donc regroupés en tenant compte de leur géométrie, de la méthode de nettoyage appliquée, et des agents de nettoyage à utiliser pour leur nettoyage. Certains équipements considérés comme "identiques" ou "similaires" peuvent être regroupés de manière à réduire les essais de validation à réaliser. La validation du nettoyage d'un des équipements entraîne la validation des autres équipements du groupe.

Les équipements sont dits « identiques » si :

- Ils sont nettoyés selon la même procédure de nettoyage ;
- Ils ont le même mode de fonctionnement ;
- Ils sont construits avec les mêmes matériaux ;
- Ils possèdent les mêmes caractéristiques (volume, géométrie, zones critiques pour le nettoyage...).

Par exemple, deux presses à comprimer de la même marque et de la même taille sont dites identiques.

Les équipements sont dits « similaires » si :

- Ils sont nettoyés selon la même procédure de nettoyage ;
- Ils ont le même mode de fonctionnement ;
- Ils sont construits avec les mêmes matériaux ;
- Ils possèdent des caractéristiques différentes (volume, géométrie, zones critiques pour le nettoyage...).

Pour les équipements similaires, on travaillera par la méthode « des extrêmes ».

Par exemple, pour 4 granulateurs ayant chacun une capacité différente, la validation sera effectuée sur le plus petit et sur le plus grand granulateur, les granulateurs de taille « moyenne » étant de fait automatiquement validés si on estime par une analyse de risques que les nettoyages du plus petit et du plus grand des granulateurs sont représentatifs ou plus compliqués que le nettoyage des granulateurs moyens.

c. Cartographie d'échantillonnage des équipements

A partir de la liste des équipements à valider, il faut effectuer des plans d'échantillonnage, c'est-à-dire définir les endroits des équipements à prélever après le nettoyage afin de vérifier leur propreté.

Les BPF précisent que « En général, seules les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact avec les produits doivent être validées. Il pourrait être envisagé d'inclure les parties qui ne sont pas en contact avec les produits. » (5).

Une analyse de risques doit donc être appliquée pour chaque surface distincte des équipements, afin de mesurer le risque qu'une substance nocive se retrouve dans le médicament si telle ou telle surface n'est pas nettoyée correctement. Par exemple, un joint en silicone peut être susceptible d'accrocher d'avantage le produit que le reste de la paroi en inox. Il faudra alors échantillonner au moins un des joints pour s'assurer du niveau suffisant de nettoyage.

L'évaluation des « points critiques » d'un équipement se base sur un certain nombre de critères : contact direct ou non avec le produit, endroit difficile à nettoyer par sa configuration, accumulation importante ou non de produit durant la fabrication...

Ce travail est à effectuer en collaboration avec les opérateurs de production, qui connaissent par expérience les endroits difficiles à nettoyer et les endroits sujets à une importante accumulation de produit.

Du côté des contaminations microbiologiques, il faut prendre en compte la capacité de chaque endroit à retenir l'eau ou non. En effet, les points où l'eau peut stagner sont sujets à un risque plus important de développement microbien.

A ces endroits définis, un prélèvement spécifique doit être effectué pour vérifier le taux de microorganismes présents.

L'annexe 1 montre un exemple de cartographie développée pour un équipement.

Afin d'éviter de faire un prélèvement sur tous les endroits critiques existants de l'équipement, il faut appliquer la méthode du « worstcase » ou du « pire des cas » pour choisir les points qui seront prélevés lors des vérifications de nettoyage. Le terme worstcase désigne la pire des situations possible. Il faut trouver parmi les points sélectionnés lesquels sont les plus critiques, les plus difficiles à nettoyer. Le postulat étant que si la surface la plus difficile à nettoyer est propre, alors tout le reste de l'équipement est propre. La validation des points worstcases valide toute la surface restante de l'équipement.

Ces choix sont à expliciter dans le protocole de validation.

d. Choix des produits worstcases par une approche matricielle

Selon les BPF, « s'agissant des procédures de nettoyage applicables à des produits et des procédés similaires, la sélection d'une gamme représentative de produits et de procédés similaires est jugée acceptable. Une seule étude de validation peut être

réalisée en se fondant sur la méthode du « pire cas » qui tient compte des points critiques. » (5).

Le choix d'une validation par la méthode « worstcase » ou « pire des cas » est important, surtout dans une entreprise fabriquant de nombreux produits différents passant par des trains d'équipements communs. Il serait trop long d'effectuer une validation du nettoyage de tous les produits fabriqués.

Il faut donc choisir le « pire des produit » fabriqué pour chaque équipement à valider, c'est-à-dire le produit qui présente le plus grand risque de contaminer le produit suivant et de causer un effet chez le patient. La validation du pire des cas entraîne de facto la validation des autres produits.

L'approche matricielle consiste à créer un tableau qui permet de regrouper les équipements ainsi que les produits fabriqués dans ceux-ci, afin de choisir quel est le produit le plus critique fabriqué dans chaque machine à valider.

Le choix de ces worstcases doit être justifié et documenté pour être valable auprès des Autorités.

En ce qui concerne les critères de choix des produits worstcases, les BPF indiquent que « les critères pour définir le pire cas doivent inclure la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité, et l'activité thérapeutique » (9).

Il faut donc évaluer chacun de ces quatre critères pour chaque médicament fabriqué afin d'établir un classement :

1) Solubilité

Les valeurs de solubilité dans l'eau des principes actifs doivent être connues, car ce paramètre permet d'évaluer si le produit va être facilement éliminé lors du pré-lavage à l'eau, ou s'il nécessitera plutôt d'être nettoyé par des détergents spécifiques.

Dans le cas où le procédé de nettoyage comprend l'utilisation d'un autre solvant que l'eau, la solubilité doit être déterminée dans le solvant utilisé.

Ces valeurs peuvent être retrouvées dans le dossier d'AMM du produit. Si elles sont inexistantes, il faudra les déterminer en utilisant une méthodologie adaptée et procédurée.

2) Nettoyabilité

Pour des raisons multiples liées au produit lui-même et/ou au mode de fabrication, les produits peuvent être plus ou moins difficiles à nettoyer.

Il faut alors effectuer des tests de nettoyabilité en laboratoire pour évaluer la difficulté du nettoyage des produits après leur fabrication. Le test doit être conçu pour représenter au mieux les conditions réelles. Pour compléter ces résultats, une enquête auprès des opérateurs de production peut également être faite en leur demandant de citer les produits les plus difficiles à nettoyer pour chaque équipement.

Les produits seront alors classés selon leur difficulté de nettoyage.

3) Toxicité

La toxicité du principe actif est évaluée par la DL50 ou par la PDE (voir point II.2.7.3 ci-après).

La DL50 représente la dose minimale létale pour 50% de la population animale testée. Il s'agit de données expérimentales obtenues sur des rongeurs, mais cet indicateur n'est plus recommandé car il ne prend pas en compte la toxicité chez l'Homme et s'avère moins précis que la PDE.

La PDE prend en compte des données toxicologiques chez l'Homme, c'est la méthode à privilégier pour évaluer la toxicité d'un produit. Le mode de calcul est abordé dans la partie « g. Calcul des critères d'acceptation ».

4) Activité thérapeutique

Il s'agit de la plus petite dose du produit ayant un effet thérapeutique chez l'Homme, c'est-à-dire produisant l'effet escompté. Cette donnée peut être retrouvée dans les dossiers d'études cliniques du médicament.

5) Taille du lot

La taille du lot fabriqué (ou de la campagne si fabrication successive de plusieurs lots du même produit) peut être ajoutée au quatre critères précédents car elle peut avoir une influence sur la difficulté du nettoyage. Plus la quantité de produit fabriquée est importante, plus il peut s'accumuler dans l'équipement, se tasser et donc être difficile à nettoyer.

Les valeurs de ces cinq paramètres sont transformées en scores, qui sont reportés dans le tableau matriciel à côté du produit correspondant. Une multiplication de ces scores est effectuée afin d'obtenir une note globale qui permet de comparer les produits entre eux. Pour chaque équipement, le produit qui aura le score le plus élevé sera choisi comme worst-case et sera utilisé comme traceur lors des prélèvements pour validation du nettoyage.

Un exemple de tableau matriciel est présenté ci-dessous :

Equipement	Agent de nettoyage utilisé	Nom du produit	Nettoyabilité	Solubilité	Taille lot	Toxicité	Activité thérapeutique	Résultat (produit)	Worstcase
Fût 220L	CIP-92	A	3	5	1	3	2	90	Produit A
		B	1	4	1	2	2	16	
		C	3	4	1	2	2	48	
Compacteur	Ethanol 96 % (pour pièces mobiles)	A	1	5	1	3	2	30	Produit D
		D	4	4	3	2	3	288	
		E	2	4	2	2	2	64	
	CIP-92	A	3	5	1	3	2	90	Produit D
		D	3	4	3	2	3	216	
		E	3	4	2	2	2	96	

Tableau 2 : Tableau matriciel de choix des produits "worstcase"

Dans cet exemple, la validation du nettoyage doit se faire après la fabrication du produit A pour le fût 220 litres, alors qu'elle s'effectuera après le nettoyage du produit D pour le compacteur, car le produit des cinq paramètres pris en compte est le plus élevé.

Le produit sélectionné est utilisé comme traceur pour la validation du nettoyage des équipements, c'est-à-dire qu'il est le seul produit recherché par les méthodes d'analyses, et permet de valider implicitement le nettoyage des autres produits. En revanche, le critère d'acceptation qui lui sera appliqué lors de l'analyse n'est pas forcément le critère calculé à partir de la toxicité de ce même traceur. Le critère d'acceptation appliqué doit être celui du produit le plus toxique fabriqué dans l'entreprise.

e. Calcul des surfaces des équipements

Comme nous le verrons par la suite, la surface des équipements entre en compte dans le calcul du critère d'acceptation, il faut donc les connaître.

Les surfaces des équipements ne sont parfois pas disponibles dans la documentation du fournisseur, notamment lorsque l'équipement est ancien. Il faut alors prendre les mesures des équipements sur le terrain et en calculer leur surface. Les équipements étant souvent de formes complexes, il est possible de les assimiler à des formes géométriques simples afin de simplifier les calculs.

Il faut prendre en compte uniquement les surfaces qui sont en contact direct avec le produit fabriqué, c'est-à-dire les surfaces qui sont susceptibles de retenir de la poudre et de la relarguer dans le lot suivant.

Un exemple de feuille de calcul est présenté en annexe 2.

Un rapport est rédigé pour expliciter la méthode de calcul des surfaces et les résultats, afin de tracer les preuves nécessaires à la vérification de la méthode de validation de nettoyage.

f. Méthodes d'échantillonnage

Avant de prélever des échantillons sur les équipements, il faut établir une méthode d'échantillonnage adaptée. Il s'agit alors d'écrire un protocole décrivant précisément la manière dont les laborantins du contrôle qualité devront opérer pour échantillonner les équipements. La méthode doit être robuste car les résultats obtenus pour chaque échantillonnage doivent refléter la contamination réelle de l'équipement.

1) Détection des microorganismes

La vérification du taux de microorganismes présents sur les équipements sera effectuée sur les endroits critiques par des géloses apposées directement au contact de l'équipement, ou par écouvillonnage puis ensemencement de la gélose. Il faut

prélever les points susceptibles de favoriser une croissance bactérienne, c'est-à-dire les endroits dans lesquels de l'eau peut stagner si l'équipement n'est pas bien séché.

2) Détection des détergents

La détection de la présence résiduelle de détergents peut se vérifier par deux méthodes :

- Récupération des eaux de rinçage :

Cette méthode consiste à récupérer un échantillon de la dernière eau qui a servi à rincer l'équipement en fin de nettoyage. La présence de détergent est détectée par conductimétrie ou par un simple test de pH. Si le détergent est encore présent, le pH sera supérieur ou inférieur au pH de l'eau seule selon l'utilisation de détergents alcalins ou acides.

Cet échantillon peut aussi être analysé par un TOC-mètre. Le TOC-mètre permet de mesurer quantitativement le Carbone Organique Total (= Total Organic Carbon ou TOC en anglais) présent dans un échantillon. Les détergents contiennent du Carbone, donc si l'échantillon prélevé contient des traces de détergent, le TOC-mètre le détectera et en mesurera la quantité. L'inconvénient est que cette détection n'est pas spécifique au détergent. Si la méthode montre une présence de Carbone, il ne sera pas possible de savoir si l'échantillon est contaminé par du détergent, ou plutôt par du principe actif.

- Essuyage/écouvillonnage :

Il s'agit de « frotter » une surface définie de l'équipement avec un écouvillon ou un tissu afin d'obtenir un échantillon représentatif de la contamination globale.

L'échantillon peut ensuite être analysé par une méthode spécifique ou non spécifique de détection du détergent.

Voir en annexe 3 un exemple de méthode d'écouvillonnage.

3) Détection des principes actifs et excipients

Trois méthodes de prélèvement sont possibles :

- Essuyage/écouvillonnage :

C'est la méthode préconisée par la FDA. Le guide d'inspection de la FDA précise : "Advantages of direct sampling are that areas hardest to clean and which are reasonably accessible can be evaluated, leading to establishing a level of contamination or residue per given surface area. Additionally, residues that are "dried out" or are insoluble can be sampled by physical removal." (1).

Cette méthode permet d'échantillonner les surfaces accessibles, et est notamment intéressante lorsque sont fabriqués des médicaments solides à base de poudres, qui pourraient rester collés aux parois de l'équipement.

Il s'agit de la même méthode de prélèvement que celle utilisée pour les détergents.

- Récupération des eaux de rinçage :

Selon le guide d'inspection de la FDA, "a disadvantage of rinse samples is that the residue or contaminant may not be soluble or may be physically occluded in the equipment." (1).

Cette méthode est donc préconisée uniquement pour les endroits inaccessibles par essuyage et pour les produits solubles dans l'eau.

Le principe de cette méthode est que, une fois le nettoyage totalement terminé, l'équipement est aspergé d'eau, et cette eau est récupérée afin d'être analysée.

- Placebo :

Il s'agit de fabriquer un placebo dans le même train d'équipement que le médicament précédent, et de récupérer ce placebo en fin de fabrication afin de détecter la présence éventuelle du principe actif contenu dans le médicament précédemment fabriqué. Si le principe actif est présent dans le placebo, c'est alors la preuve que les équipements ont été mal nettoyés.

Cette méthode n'est pas conseillée car l'uniformité de contamination du lot de placebo par le principe actif n'est pas garantie. Ainsi, l'échantillonnage risque de ne pas prélever une partie de poudre contaminée, et on pourrait alors valider à tort le nettoyage.

Dans les trois situations, l'échantillon prélevé est analysé par une méthode spécifique de détection telle que l'HPLC, ou par une méthode non spécifique telle que le TOC-mètre, afin d'obtenir le résultat de la contamination présente sur l'endroit prélevé.

g. Calcul des critères d'acceptation

Aucunes limites maximales de contamination ne sont fixées par les Autorités, car chaque industrie présente des situations différentes. Le Guide d'inspection de la FDA recommande donc aux entreprises de fixer leurs propres limites selon les machines et les produits en leur possession, de manière logique et justifiée :

« FDA does not intend to set acceptance specifications or methods for determining whether a cleaning process is validated. It is impractical for FDA to do so due to the wide variation in equipment and products used throughout the bulk and finished dosage form industries. The firm's rationale for the residue limits established should be logical based on the manufacturer's knowledge of the materials involved and be practical, achievable, and verifiable. » (1).

Les BPF précisent que « les critères d'acceptation doivent considérer l'effet cumulatif potentiel des différents éléments des équipements utilisés dans le train d'équipement du procédé » (9).

Comme vu précédemment dans la partie I.4., une nouvelle méthode de calcul est préconisée par les BPF afin de remplacer la méthode « DL50 » considérée comme obsolète (13). L'approche de validation est maintenant orientée sur le calcul de la

PDE des actifs, c'est-à-dire l'exposition journalière maximale jugée acceptable pour le patient.

Ce calcul est basé sur l'évaluation des données toxicologiques et pharmacologiques (si applicables) disponibles sur les contaminants. Ces données doivent obligatoirement être compilées et évaluées par un toxicologue ; il n'est donc pas possible ni recommandé pour l'industriel lambda de se lancer seul dans la détermination des PDE de ses différents contaminants potentiels.

Une fois déterminée, cette valeur de PDE spécifique à chaque produit sert ensuite à établir la MACO, c'est-à-dire la masse maximale de produit qui peut raisonnablement être transférée d'un produit dans un autre.

La PDE sert également à se rendre compte du niveau de toxicité du produit, et sert donc à adapter le processus de nettoyage, quitte à dédier les installations si la PDE est très faible. (3).

Les contaminants possibles à rechercher lors d'une validation de nettoyage sont multiples, et sont à sélectionner en fonction des procédés de fabrication, qui peuvent comporter des types de contaminants spécifiques. Par exemple, si un produit de dégradation toxique est connu pour se former au cours d'un procédé de nettoyage, il faudra alors s'assurer de tracer son élimination.

1) Critères d'acceptation pour les microorganismes

La recherche de microorganismes peut être un bon indicateur de nettoyage, bien qu'il ne se suffise pas à lui-même. L'annexe 15 des BPF émet à ce propos la recommandation suivante : « Le risque présenté par une contamination microbienne et par une contamination par des endotoxines doit être considéré durant le développement des protocoles de validation du nettoyage. » (9). Cette recherche n'est donc pas obligatoire et est à évaluer en fonction du risque de contamination ou non du médicament et donc du patient. Un argumentaire devra justifier l'absence de cette recherche le cas échéant.

Les critères d'acceptation peuvent dépendre :

- Des étapes du procédé (amont ou aval d'une filtration stérilisante par exemple) ;
- Du type de procédé (stérile ou non) ;
- Du mode d'administration (entéral, parentéral, cutané) ;
- De la classification de la zone ;
- Des spécifications acceptées sur le produit fini.

Encore une fois, il appartient à chaque entreprise de fixer ses propres limites d'acceptation. Toutefois, les BPF indiquent des recommandations pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée en fonction de chaque classe ; ce tableau peut donc servir d'indicateur pour la fixation des limites microbiologiques, en fonction de la classe atmosphérique dans laquelle la validation du nettoyage a lieu :

Classe	Gélose de contact (diam. : 55 mm), UFC/plaque
A	< 1
B	5
C	25
D	50

Tableau 3 : Extrait BPF des limites recommandées de contamination microbiologique (5)

Lorsqu'un produit stérile est fabriqué dans un environnement de classe A, il apparaît logique que l'équipement dans lequel il est fabriqué ne doit pas comporter de contamination microbienne.

Les médicaments à administration orale ayant des limites de contamination moins strictes sont généralement fabriqués en classe C ou D. La limite fixée de contamination de l'équipement pourra alors être de 25 à 50 UFC par plaque.

2) Critères d'acceptation pour les détergents, les principes actifs, les excipients, et les produits de dégradation

Pour le calcul du critère d'acceptation, un produit fictif appelé « produit suivant worstcase » ou produit B est utilisé. Ce produit B représente le cas d'un mauvais nettoyage qui entraînerait la contamination d'un lot très petit et à prise très fréquente, et dont le dosage est élevé :

- ⇒ Dosage : 1 000 mg
- ⇒ Prise journalière maximale : 6 comprimés/jour
- ⇒ Taille du lot : égale à celle du plus petit lot fabriqué sur le site

Le produit suivant worstcase est considéré comme étant en contact avec la même surface d'équipement que le produit A précédent.

Le produit A représente le produit qui a été fabriqué précédemment et dont le nettoyage doit être vérifié avant de fabriquer le produit B.

Le critère d'acceptation peut être pondéré en fonction de l'étape du processus étudiée si le produit subit par la suite des étapes de purification qui servent elles-mêmes à éliminer les résidus ; dans ce cas, une plus forte quantité de résidus sera acceptée en début de processus. Au contraire, un critère d'acceptation plus strict sera établi pour les équipements se trouvant en fin de processus.

Par exemple, si le procédé de fabrication comporte une étape de chauffage qui élimine des résidus protéiques indésirables, le critère d'acceptation des protéines sera moins strict sur les étapes en amont du chauffage que sur les étapes en aval, car l'élimination des protéines par le chauffage est prise en compte.

Il faut également s'assurer de ne pas être en présence de produits de dégradation de la molécule recherchée, qui pourraient s'avérer toxiques.

Dans un premier temps, il faut connaître la dose maximale du produit A que l'industriel s'autorise à trouver dans le produit B ; c'est ce qui est appelé la MACO

(Maximum Allowable CarryOver). Dans un second temps, une fois la MACO calculée, il conviendra de calculer la dose maximale de produit A qui peut être retrouvée dans l'échantillon prélevé sur l'équipement nettoyé.

Les approches suivantes sont valables pour calculer la MACO :

- Selon les **10ppm** (= principe de « maximum 10ppm de produit A dans le produit B ») :

Facteur empirique utilisé depuis 1993 dans l'industrie, évoqué par exemple dans la Guideline de la FDA sur le nettoyage. Ce facteur est appliqué pour n'importe quel contaminant, sans tenir compte de son activité pharmacologique.

La méthode 10ppm n'est pas un critère d'acceptation en soi, mais une quantité définie comme acceptable lorsqu'elle est transférée d'un produit à un autre ; c'est-à-dire qu'on accepte de retrouver au maximum 10ppm de produit A dans le produit B.

Le calcul s'établit ainsi :

$$\text{MACO (mg)} = 10^{-6} \times T_{\min B}$$

T_{minB} (mg) : Plus petite taille de lot fabriquée du produit suivant worstcase

- Selon la **dose thérapeutique** (= principe de « maximum 1/1000^{ème} de la dose thérapeutique ») :

Cette valeur prend en compte l'activité pharmacologique d'un principe actif. Cette approche n'est donc utilisée que pour les produits possédant une activité pharmacologique, ce qui exclut les excipients et les détergents.

Le principe est d'accepter de retrouver dans le produit B une quantité de produit A correspondant au millième du poids de sa dose thérapeutique, ceci en prenant en compte l'accumulation des doses prises par le patient dans une journée.

Il est alors considéré que lorsque la dose thérapeutique est divisée par mille, le risque potentiel pour la santé du patient est acceptable.

$$\text{MACO (mg)} = \frac{\text{DTJ}_{\min A} \times T_{\min B}}{\text{FS} \times \text{DTJ}_{\max B}}$$

DTJ_{minA} (mg) : Dose Thérapeutique Journalière minimale du produit précédant le nettoyage

T_{minB} (mg) : Plus petite taille de lot fabriquée du produit suivant worstcase

FS : Facteur de Sécurité (chiffre empirique fixé entre 100 et 1000 pour la voie orale)

DTJ_{maxB} (mg) : Dose Thérapeutique Journalière maximale du produit suivant worstcase

- Selon la méthode « **toxicologique** » :

Cette valeur (remplaçant la DL50) prend en compte la toxicité chez l'Homme d'un ingrédient quel qu'il soit. Elle est donc valable pour les principes actifs, mais aussi pour les excipients et les détergents, ainsi que les éventuels produits de dégradation.

Comme indiqué dans le chapitre I.3.c, d'après les dernières communications de l'EMA (12), selon le principe que la plupart des médicaments sont actifs avant d'être toxiques, la détermination de la valeur PDE serait uniquement requise pour les produits considérés comme hautement toxiques (voir la liste dans la partie I.3.c).

Pour la plupart des substances, il est tout de même nécessaire d'obtenir le jugement d'un expert qui confirmera ou non la nécessité de calculer une PDE. En effet, un produit peut être sûr à un certain dosage lorsque l'on souhaite l'administrer au patient voulu, mais une fraction de ce produit administrée par contamination à un patient qui ne devait pas le recevoir peut avoir un impact négatif sur ce dernier. En d'autres termes, ce n'est pas parce que la dose thérapeutique d'un ingrédient est élevée que cet ingrédient ne doit pas être évalué. En cas de doute sur le niveau de toxicité d'un produit, il est alors nécessaire de faire vérifier ce point par un toxicologue.

La MACO selon la méthode toxicologique se calcule comme suit :

$$\text{MACO (mg)} = \frac{\text{PDEA} \times \text{TminB}}{\text{DTJmaxB}}$$

Sachant que (12) :

$$\text{PDE (mg/j)} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{PM}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

TminB (mg) : Plus petite taille de lot fabriquée du produit suivant worstcase

DTJmaxB (mg) : Dose Thérapeutique Journalière maximale du produit suivant worstcase

NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) (mg) : correspond à la plus haute dose possible ne provoquant aucun effet secondaire

PM : Poids Minimum d'un Homme, considéré comme étant de 50kg

F1 : Facteur d'extrapolation entre les genres (valeur entre 2 et 10)

F2 : Facteur de variabilité entre les êtres humains (valeur = 10 en général)

F3 : Facteur prenant en compte le fait de faire des études à court terme (valeur = 1 à 10 selon la durée de l'étude)

F4 : Facteur ajouté en cas de haute toxicité (valeur entre 1 et 10)

F5 : Facteur appliqué lorsque la NOAEL n'est pas connue

Il appartient à chaque fabricant de faire calculer les PDE de ses produits par un expert interne ou externe à l'entreprise, car il n'existe pas à ce jour de base de données officielle répertoriant les valeurs de PDE des produits. Quelques valeurs de PDE sont disponibles pour les solvants dans l'ICH Q3C (15) et pour les impuretés élémentaires dans l'ICH Q3D (16), mais les PDE des principes actifs ou excipients ne sont pas encore rendues publiques.

Le choix de la méthode de calcul de la MACO est à adapter en fonction du produit étudié, mais également des données disponibles sur le produit. Pour les produits hautement toxiques, la méthode « toxicologique » est à choisir, tandis que pour les autres produits, les méthodes de la « dose thérapeutique » ou des 10 ppm seront à privilégier, le choix étant à faire selon la méthode la plus restrictive des deux. Idéalement, il faut calculer la MACO selon les trois méthodes exposées, et prendre en compte le résultat le plus restrictif.

Si le produit étudié est considéré comme hautement toxique mais que les données nécessaires au calcul de la PDE ne sont pas disponibles, la méthode DL50 pourra être utilisée à titre exceptionnel, en l'intégrant à la place du NOAEL dans le calcul ci-dessus, en y ajoutant des facteurs de pondération :

$$\text{MACO (mg)} = \frac{\text{DL50A} \times \text{PM} \times \text{TminB}}{\text{DTJmaxB} \times 2000 \times \text{FS}}$$

DL50 (mg/kg) : Dose Létale pour 50% des individus

PM : Poids Minimum d'un Homme, considéré comme étant de 50kg

2000 : chiffre empirique autrement appelé hypothèse de Layton (17)

Notons bien que le poids corporel de référence utilisé est désormais de 50kg, contre 70kg utilisés historiquement. Ce poids est à adapter en fonction de la population visée. Par exemple, pour un médicament pédiatrique, on prendra 10kg pour un enfant, et 3,5kg pour un nourrisson. (12)

Dans un second temps, une fois la MACO calculée, on se sert de cette valeur pour calculer le critère d'acceptation. Le critère d'acceptation représente la dose maximale autorisée dans l'échantillon prélevé sur l'équipement.

Il faut pour cela pondérer la MACO par la surface du train d'équipement, ainsi que par des chiffres inhérents à la prise d'échantillon :

$$CA = \frac{MACO}{S} \times \frac{V}{s} \times \text{Recouvrement}$$

s (cm²) : Surface du prélèvement ou surface rincée

S (cm²) : Surface commune aux 2 produits

V (mL) : Volume du solvant d'extraction ou volume de la solution de rinçage

Recouvrement : voir la méthode de calcul dans le point i ci-après

Le résultat de l'analyse de l'eau de rinçage ou de l'essuyage de l'équipement doit donc être inférieur au critère d'acceptation calculé pour prouver que l'élimination de la substance ciblée est suffisante, afin de ne pas nuire à la santé des patients.

h. Choix et validation des méthodes analytiques

La validation des méthodes d'analyse des échantillons est une obligation BPF :

« Des méthodes analytiques validées dont la sensibilité permette la détection des résidus ou contaminants doivent être utilisées. La limite de détection de chaque méthode analytique doit être suffisamment basse pour permettre de détecter le niveau de résidu ou de contaminant acceptable établi. » (5) ; « La validation des méthodes analytiques permet de prouver que les protocoles de détection des contaminants mis en place sont suffisamment exacts et fiables pour avoir confiance dans les résultats fournis, et ceci pour un usage déterminé. » (18).

La spécificité de la méthode, la linéarité, l'exactitude, les limites de détection et de quantification, ainsi que la stabilité des échantillons dans le temps doivent être validés par le laboratoire d'analyses.

Les méthodes de détection et de dosage de tous les produits « worstcase » sélectionnées pour les échantillonnages doivent également être validées.

Cette validation doit être faite sur les gammes de concentrations susceptibles d'être retrouvées sur les équipements (comprenant les critères d'acceptation).

Les limites de quantification et de détection doivent être en adéquation avec les critères d'acceptation calculés. Si la méthode n'est pas suffisamment sensible ou spécifique, il faut trouver une autre méthode de dosage.

Si aucune méthode spécifique de dosage n'est possible, des méthodes non spécifiques seront mises en œuvre comme la mesure du TOC, du pH, ou encore de la conductivité.

i. Taux de recouvrement des méthodes d'échantillonnage

La méthode d'échantillonnage mise en place ne permet pas de récupérer 100% du produit réellement présent sur l'équipement, il faut donc déterminer la quantité de produit que cette méthode permet de récupérer par rapport à la quantité réelle. Il faut également prendre en compte la perte possible lors du traitement de l'échantillon, ainsi que l'imprécision de la méthode analytique.

Le taux de recouvrement comprend donc le rendement de récupération (rapport entre la quantité déposée et la quantité recueillie), le rendement analytique (rapport entre la quantité recueillie et la quantité mesurée), et éventuellement le rendement de désorption de l'échantillon dans le cas d'un écouvonnage.

Une simulation d'échantillonnage est mise au point en laboratoire afin de déterminer la hauteur de ces pertes. Les valeurs du taux de recouvrement trouvées en laboratoire serviront ensuite à pondérer les résultats obtenus lors des prélèvements en production.

Le principe est de déposer une quantité connue de solution contenant le produit traceur sur un morceau de matériau identique à celui des équipements du process (inox, silicone...), puis d'appliquer le protocole de prélèvement défini auparavant. La quantité de produit récupérée est ainsi mesurée, et peut être comparée à la quantité déposée initialement afin de savoir quel taux de produit la méthode mise en place permet de détecter.

Le taux de recouvrement (R%) est donné par le rapport suivant :

$$R (\%) = (\text{quantité de résidu retrouvée après l'échantillonnage} \times 100) / \text{quantité de résidu déposée}$$

Trois tests sont effectués afin d'obtenir une moyenne du taux de recouvrement ainsi qu'un coefficient de variation entre les essais.

L'entreprise peut mettre en place des règles de simplification, par exemple, si le taux de recouvrement de la méthode est supérieur à 70% et que le coefficient de variation entre les 3 tests est inférieur à 10%, le taux de recouvrement peut être considéré comme de 100% ; le résultat brut donné par l'HPLC peut alors être gardé tel quel lors des tests de validation, sans calculer de taux de recouvrement.

Si le taux de recouvrement est inférieur à 50%, ou que le coefficient de variation supérieur à 10%, la méthode d'échantillonnage doit être améliorée car le taux obtenu ne sera pas fiable et reproductible.

j. Protocole de Validation

Lorsque les étapes précédentes sont terminées, on rédige un protocole de validation pour chaque équipement à valider contenant :

- Brève description du procédé ;
- Rôles et responsabilités ;
- Paramètres critiques du procédé ;

- Attributs qualité critiques du produit ;
- Autres caractéristiques et paramètres non critiques qui doivent faire l'objet d'un examen ou d'une surveillance particulière
- Liste des équipements à utiliser et leur statut d'étalonnage ;
- Liste des méthodes analytiques utilisées ;
- Critères d'acceptation ;
- Description des tests à effectuer :
 - 1- Inspection visuelle
 - 2- Méthode de prélèvement
 - 3- Méthode de traitement et d'analyse des échantillons
- Plan d'échantillonnage ;
- Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
- Processus de libération et certification des lots (le cas échéant) ;
- Nombre d'essais à effectuer.

Ce protocole sera utilisé lors de l'échantillonnage des équipements ainsi que pour le traitement des résultats.

La procédure de nettoyage et les prélèvements doivent être renouvelés un nombre de fois approprié en fonction d'une évaluation des risques. Les BPF précisent : « Généralement, la mise en œuvre de la procédure de nettoyage à trois reprises consécutives et donnant un résultat favorable est nécessaire pour prouver la validité de la méthode. » (5) Dans tous les cas, le nombre d'essais devra être choisi et argumenté, notamment en fonction de la variabilité des procédés et du niveau de contrôle de ceux-ci.

3. Prélèvement des points critiques

Une fois tout le travail de préparation de la validation achevé, l'étape concrète des prélèvements sur les équipements peut être mise en place.

Les techniciens du contrôle qualité qui ont effectué le test de taux de récupération peuvent alors aller en zone de production et prélever les équipements de la même manière qu'en laboratoire.

a. Détermination du planning de prélèvement

L'assurance qualité validation a en charge d'établir le planning des prélèvements en collaboration avec la logistique, en fonction du planning de production.

Il faut pour cela prendre en compte l'équipement choisi, son produit worstcase associé, mais également la situation worstcase. Il faut en effet valider le nettoyage pour le plus long temps d'attente possible entre la fin de la production et le début du nettoyage (également appelé DLAN = Durée Limite Avant Nettoyage), mais aussi la campagne avec le plus grand nombre de lots fabriqués.

En effet, plus nombre de lots fabriqués successivement est élevé, plus le produit risque de coller et sécher dans l'équipement, et donc être difficile à nettoyer. De plus, les bactéries éventuellement présentes à la fin de la production restent sur les équipements et se multiplient aisément grâce à la présence des substrats collés. Le désinfectant peut ne plus être assez efficace au-dessus d'un certain seuil de contamination.

C'est ainsi que l'annexe 15 des BPF décrit la situation pour la fabrication par campagne : « En cas de fabrication par campagne, l'incidence sur la nettoyabilité à la fin de la campagne doit être envisagée et la durée maximale d'une campagne (en temps et/ou nombre de lots) doit servir de base pour la validation du nettoyage. » (9).

Ces essais de validation peuvent donc être longs et mobiliser des équipements utilisés pour la fabrication d'autres produits.

Il faut également valider le plus long temps d'attente à l'état propre, qui consiste en une vérification microbiologique pour valider la date limite d'utilisation du matériel propre.

La protection du matériel propre doit également être assurée pour que celui-ci soit toujours conforme au moment de son utilisation.

b. Fiches d'échantillonnage

Pour chaque prélèvement requis, une fiche d'échantillonnage est éditée et complétée par l'opérateur en charge du prélèvement.

Cette fiche de prélèvement comprend au minimum :

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

L'attention de l'opérateur doit être portée sur le fait qu'aucun prélèvement ne doit avoir lieu si l'équipement est visuellement sale. Dans ce cas, un nettoyage complémentaire doit être effectué selon les instructions de la procédure de nettoyage.

4. Rapport de Validation

Selon l'ICH Q7, "A validation report that cross-references the validation protocol should be prepared, summarizing the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the appropriate conclusions, including recommending changes to correct deficiencies. Any variations from the validation protocol should be documented with appropriate justification." (8).

Un rapport de validation doit être établi une fois que les échantillonnages requis ont été effectués. Il doit reprendre tous les résultats et les comparer aux critères fixés dans le protocole de validation, et ainsi permettre de statuer sur la validation ou non du procédé de nettoyage utilisé.

Il doit comprendre au minimum les informations suivantes :

- La référence au protocole de validation ;
- Les plans d'échantillonnage complétés ;
- Un rappel des critères d'acceptation ;
- Un résumé des résultats d'analyse ;
- L'évaluation des résultats pour le nettoyage des équipements considérés ;
- La durée de validité du nettoyage ;
- Les remarques et les modifications éventuelles à mener sur le procédé de nettoyage étudié ;
- La conclusion sur l'état validé ou non du procédé.

Ce rapport sera conservé, et trois rapports successifs démontrant l'efficacité du nettoyage sont généralement requis pour prouver sa reproductibilité.

Les rapports démontrant des résultats non conformes sont à conserver au même titre que les rapports conformes.

5. Suivi périodique et revalidation

a. Validation périodique

La validation périodique consiste à vérifier à intervalles définis si le procédé est toujours validé. L'ANSM comme la FDA n'émettent pas d'exigences précises à propos de la durée entre la validation et la revalidation, ni sur le suivi du nettoyage pendant cette période. Selon l'annexe 15 des BPF, « les installations, systèmes, équipements et procédés, y compris le nettoyage, doivent être régulièrement évalués en vue de confirmer leur validité. Lorsqu'aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation. » (9).

Lorsqu'aucun changement susceptible de modifier le fonctionnement ou les critères d'évaluation n'est intervenu pendant la période entre la validation initiale et la validation périodique, il suffira simplement de démontrer que le procédé n'a pas changé pour le revalider. Il convient tout de même dans la plupart des cas de faire une série de nouveaux prélèvements afin de vérifier que le système n'a pas dérivé dans le temps.

L'annexe 15 des BPF n'aborde pas clairement le « maintien de l'état validé » des procédés de nettoyage, mais une démarche basée sur la surveillance des paramètres critiques définis par un système de gestion du risque qualité (=QRM), ainsi que le suivi de l'efficacité par des prélèvements réguliers permettant de garantir ce maintien. Ce suivi régulier permet d'identifier les éventuelles dérives au travers d'analyses de tendances. Dans tous les cas, la périodicité choisie doit être justifiée.

b. Vérification continue

La vérification continue est une « approche alternative à la validation du procédé où les performances du procédé de fabrication sont surveillées et évaluées en permanence (ICHQ8). » (9).

Appelée également CPV (Continuous Process Verification), la vérification continue consiste à documenter des preuves démontrant que le procédé reste dans un état de maîtrise tout au long de son cycle de vie. Pour cela, une liste de paramètres procédés et de résultats analytiques influant directement ou indirectement sur les attributs qualité du produit est établie en lien avec les exercices de gestion du risque qualité (QRM) et la stratégie de contrôle. Une surveillance de ces paramètres est réalisée à fréquence régulière et est documentée à minima une fois par an, en lien avec les exercices de revue qualité produit (PQR).

Cette vérification continue peut se substituer à la validation initiale lorsque le produit a été développé selon une approche de qualité par la conception (= Quality By Design), où il a été scientifiquement établi pendant ce développement que la stratégie de contrôle génère un niveau élevé d'assurance de la qualité du produit.

Pour les procédés déjà validés par une méthode initiale classique, la vérification continue vient en supplément de la validation initiale, pour vérifier que celle-ci est toujours applicable et que le produit ne dérive pas par rapport aux critères qui ont été validés. C'est ce que les BPF appellent l'« approche hybride » (9).

La CPV peut dans ce cas intervenir en remplacement et/ou en complément de la validation périodique, afin de s'assurer pendant la période comprise entre deux revalidations que les résultats des nettoyages ne dérivent pas et donnent toujours des résultats compris dans les spécifications établies.

c. Revalidation

La revalidation consiste en un « renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé/équipement

conformément aux procédures de maîtrise des changements ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit » (9).

Dans le cas d'une revalidation, une étude d'impact prenant en compte les modifications sur les paramètres du procédé pouvant influencer les attributs qualité critiques (CQA) du produit doit être réalisée.

La revalidation est nécessaire uniquement si un changement majeur du système intervient. Les changements qui requièrent une évaluation et potentiellement une revalidation incluent notamment :

- Changements du procédé de nettoyage ;
- Changements des sources de matières premières ;
- Changements de la formulation et/ou du procédé des produits ;
- Nouveaux produits ;
- Changements de la formulation des détergents ;
- Nouveaux détergents ;
- Modifications d'équipement ;
- Augmentation de la durée de la campagne de fabrication d'un produit.

Une revue annuelle regroupant les déviations, les non conformités et les « change control » concernant la production et les nettoyages associés doit être effectuée. Idéalement, une revue de tendances est mise en œuvre pour permettre d'anticiper des pertes de contrôle du système. Des audits ou revues de terrain fréquentes doivent être effectuées pour le suivi des opérations manuelles, qui sont les plus susceptibles de variations dans le temps. Enfin, l'état du processus de nettoyage sera conclu comme validé ou non au vu de la synthèse de toutes ces données compilées (14).

Conclusion

Le nettoyage est une opération pharmaceutique critique, qui permet d'éliminer le risque de contaminations croisées et permet ainsi de garantir la qualité du médicament et la sécurité du patient.

Afin de s'assurer de l'efficacité du nettoyage, les industriels doivent mettre en place des stratégies de validation, qui permettent de démontrer formellement que le risque de contamination croisée par un mauvais nettoyage des équipements est éliminé. Une connaissance approfondie des sources de contamination et des zones critiques des équipements permet de diminuer le risque de non qualité.

Récemment, les exigences des Autorités françaises et européennes en matière de validation ont évolué, toujours dans le but final de ne pas nuire au patient.

Nous avons vu que la mise en place d'analyses de risques est nécessaire pour justifier chaque choix fait par l'entreprise en matière de stratégie de validation.

Aussi, les critères de calcul des limites d'acceptation ont évolué, pour prendre en compte la toxicité réelle des produits chez l'Homme.

Ces nouvelles exigences sont à prendre en compte dans la stratégie de validation, mais ne mènent pas forcément à un changement dans l'application des critères d'acceptation fixés avant la parution de cette nouvelle annexe 15 ; ces changements seront applicables ou non en fonction des types de produits fabriqués dans l'entreprise. Toutefois, il faudra veiller à justifier l'absence d'impact grâce à un argumentaire basé sur une analyse de risques.

Bibliographie

1. **FDA.** *Guide to inspections of validation cleaning processes.* juillet 1993.
2. **Killilea, Michelle C.** IVT Network. [Online] décembre 2012.
<http://www.ivtnetwork.com/article/cleaning-validation-viracept-2007>.
3. **A3P.** Validation du nettoyage. *La Vague N°54.* juillet 2017.
4. **BCMI SAS.** *Guide de l'ultra propreté. 6è édition.* 2008-2009.
5. **ANSM.** *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication.* 2015.
6. **ANIOS, Laboratoires.** <http://asp.zone-secure.net/v2/index.jsp?id=6216/8973/44050&lng=fr>. [Online] janvier 2018.
7. **Aspec.** La chimie de base du nettoyage. *Salles propres N°49.* 2007.
8. **International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.** *ICH Q7 - Good Manufacturing Practice guide for active pharmaceutical ingredients.* novembre 2000.
9. **ANSM.** *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication - Annexe 15.* version amendée de décembre 2016.
10. **SFSTP.** *Commission SFSTP – Validation du nettoyage.* 1996.
11. **Fourman G L, Mullen M V.** Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations. *Pharmaceutical Technology. Vol. 17.* 1993.
12. **EMA.** *Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities.* Novembre 2014.
13. **EMA .** *Questions and answers on implementation of risk based prevention of cross contamination in production and "Guideline on setting health based exposure limits for use in risk id. in the manufacture of different medicinal products in shared facilities".* décembre 2016.
14. **A3P.** Cahier pratique - Stratégie de validation des procédés de nettoyage des équipements de production en industrie pharmaceutique. *La Vague N°38.* juin 2013.
15. **International Conference on Harmonization.** *ICH Harmonized Guideline - Impurities: Guideline for residual solvents Q3C.* 2016.
16. **International conference on Harmonization.** *ICH Harmonized Guideline - Guideline for elemental impurities Q3D.* 2014.

17. **Layton, D.W.** Deriving allowable daily intakes for systematic toxicants lacking chronic toxicity data. *Reg. Tox. Pharm.* N°7. 1987.

18. **Blanchin, Marie-Dominique.** Validation des méthodes d'analyse.
http://applis.cermav.cnrs.fr/ANGD_qualite_en_chimie/Blanchin2.pdf. [Online] octobre 2010.

19. *Norme NF EN 14065.* 2003.

Annexes

Annexe 1 : Exemple de plan d'échantillonnage et choix des zones critiques à prélever



- Etape 1 : Pour chaque zone numérotée, répondre aux questions 1 à 5

	Question	Réponse (OUI/NON)
1	La zone est-elle difficile à nettoyer ? (joints, manchons, valves, piquages, angles, coudes, volumes morts...)	
2	La zone présente-t-elle des matériaux susceptibles de retenir les contaminants ? (matières plastiques, caoutchouc, coton...)	
3	L'accumulation de produit dans cette zone est-elle importante ?	
4	La zone peut-elle contribuer à l'incorporation de matières étrangères ?	
5	La zone est-elle susceptible de retenir l'eau ?	

- 5 réponses NON : Zone non noire => zone non prélevée
- Au moins une réponse OUI : Zone noire => passer à l'étape 2

- Etape 2 : Répondre à la question 6 (seulement si au moins une réponse OUI à l'étape 1)

	Question	Réponse (OUI/NON)
6	La zone est-elle en contact direct avec le produit fabriqué ?	

- Réponse NON : Zone non en contact direct => zone non prélevée
- Réponse OUI : Zone en contact direct => zone à prélever

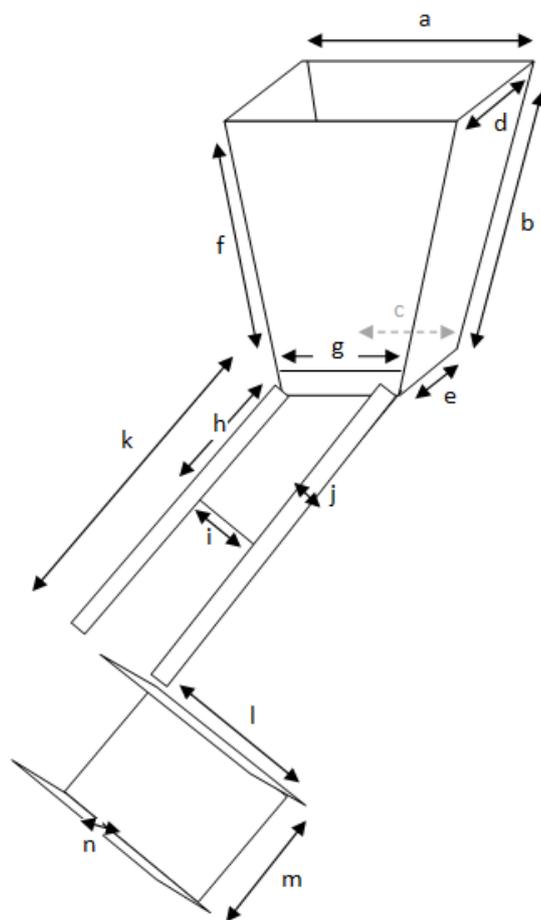
Exemple de plan d'échantillonnage d'un vide-sac :

Elément	Point N°	Localisation	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Interprétation	N° prélèvement
Bol	1	Rebord supérieur	N	N	N	N	N	N	Point non noir / non en contact	X
Bol	2	Rainure	O	O	N	O	O	O	Point noir / en contact	1
Grille haute	3	Milieu	O	O	N	N	N	N	Point noir / non en contact	X
Grille haute	4	Barres	O	O	N	O	N	O	Point noir / en contact	2

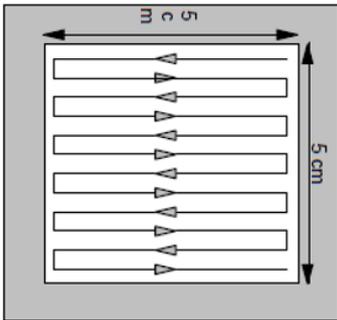
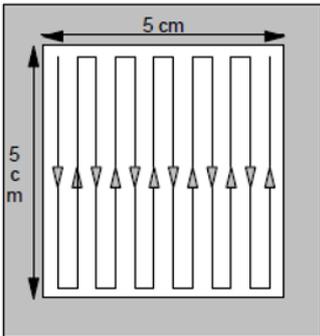
Annexe 2 : Exemple de calcul de la surface d'un équipement

repères	mesures (cm)
a	45
b	66
c	10
d	40
e	10
f	40
g	15
h	30
i	12
j	5
k	100
l	30
m	15
n	5

	surfaces (cm ²)
Surface des trapèzes : $h.(B+b)/2$	
Trapèze 1 :	1815
Trapèze 2 :	1650
Trapèze 3 :	1650
Trapèze 4 :	1200
Surface des rectangles : $l.L$	
Rectangle 1 :	360
2 glissières :	1000
Rectangle 2 :	450
2 glissières :	300
Surface totale (cm²) :	8425



Annexe 3 : Ecouvillonnage d'une surface d'équipement



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : LIAGRE
Prénom : Louise

Titre de la thèse : Validation du nettoyage des équipements de production pharmaceutique - Recommandations de la nouvelle annexe 15 des BPF

Mots-clés : Validation – Nettoyage – Industrie pharmaceutique - BPF

Résumé :

Afin de s'assurer de l'efficacité du nettoyage, les industriels doivent mettre en place des stratégies de validation, qui permettent de démontrer formellement que le risque de contamination croisée par un mauvais nettoyage des équipements est éliminé. Récemment, les exigences des Autorités françaises et européennes en matière de validation ont évolué, toujours dans le but final de ne pas nuire au patient.

La mise en place d'analyses de risques est demandée pour justifier chaque choix fait par l'entreprise en matière de stratégie de validation.

Aussi, les critères de calcul des limites d'acceptation ont évolué, pour prendre en compte la toxicité réelle des produits chez l'Homme.

Ces nouvelles exigences sont à prendre en compte dans la stratégie de validation, mais ne mènent pas forcément à un changement dans l'application des critères d'acceptation fixés avant la parution de cette nouvelle annexe 15 ; ces changements seront applicables ou non en fonction des types de produits fabriqués dans l'entreprise.

Membres du jury :

Président : Mlle GAYOT Anne, Professeur de Pharmacotechnie Industrielle, Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur : Mme HAMOUDI Chérifa Mounira, Pharmacotechnie Industrielle, Faculté des sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre extérieur : M. DEMOOR Ludovic, Responsable d'unité de production, LFB Biomédicaments