

ÉQUIPEMENTS DE PRODUCTION

Les points essentiels à considérer pour la validation du nettoyage

Par ANA LUCIA DA COSTA, CHRISTIAN POINSOT, Icare

Cinq points essentiels sont à considérer pour la validation du nettoyage : les contaminants, les équipements, la méthode de prélèvement, la méthode analytique et les critères d'acceptation.

Conformément à la ligne directrice 1 des *Bonnes pratiques de fabrication*, les opérations de nettoyage doivent être validées et reproductibles. Dans ce but, cinq points essentiels sont à considérer pour la validation du nettoyage.

Les contaminants

Une analyse de risques permet de définir les contaminants qui peuvent provenir des produits ou de l'agent de nettoyage. Ces contaminants peuvent également être d'origine microbiologiques et/ou endotoxines. Le procédé chimique et/ou physique sélectionné pour le nettoyage doit être capable de réduire ces contaminants aux limites acceptables.

Les équipements

Le design doit tenir compte de l'aspect « nettoyabilité » en privilégiant les surfaces lisses et les matériaux nettoyables (finition de surface), et en évitant les crevasses et les zones mortes. Les équipements doivent être qualifiés par rapport au process de nettoyage.

La méthode de prélèvement

La méthode de prélèvement dépend de la nature de l'équipement, de la nature du résidu à mesurer, du critère d'acceptation et de la méthode analytique. Les principales méthodes de prélèvement sont le rinçage ou l'utilisation d'un écouvillon ou d'une lingette.



Le prélèvement par rinçage

Le prélèvement par rinçage consiste soit à récupérer la solution de rinçage finale, soit à réaliser un rinçage dédié après le nettoyage. Ce mode de prélèvement est utilisé pour les équipements non accessibles pour un autre mode de prélèvement ou pour les résidus volatiles qui ne peuvent pas être mesurés sur une surface sèche.

Le prélèvement par écouvillon ou lingette

Le prélèvement par écouvillon ou lingette comprend trois étapes. Premièrement, le résidu de surface est

transféré sur la matière. Dans un second temps, il est transféré de la matière fibreuse solvant. Enfin, il est dosé solvant selon une méthode analytique validée. La méthode de séparation du résidu sur la matière fibreuse doit être validée.

La méthode analytique

La méthode analytique qui n'est pas forcément la meilleure est la plus adéquate par rapport aux conditions pratiques. Les méthodes analytiques peuvent être différentes en routine et en cas d'investigation.

La méthode analytique spécifique

La méthode analytique spécifique mesure une quantité de résidus en présence d'éléments pouvant créer une interférence comme les produits de dégradation, les excipients, les produits de nettoyage... Elle est applicable pour les ingrédients actifs qui ne sont pas dégradés par le process. Exemple : chromatographie liquide (HPLC, UPLC, TLC...) ou spectrophotométrie (UV, visible, infrarouge).

La méthode analytique non spécifique

La méthode analytique non spécifique mesure une propriété générale qui provient d'une variété d'analyses ou sources. Elle donne une réponse plus large que l'ingrédient actif qui peut être difficile à analyser en cas de dépassement de seuil.

Exemple : carbone organique total (COT) ou conductivité.

Les critères d'acceptation

Les critères d'acceptation doivent être pratiques, vérifiables scientifiquement, valables, réalisables et conformes à la réglementation. Le calcul du critère d'acceptation d'un résidu de nettoyage peut être basé sur la dose journalière admissible dans le produit suivant, dose calculée à partir de la dose de médicament actif ou à partir des données de

toxicité. Cette dose maximale active est multipliée par la taille minimale du lot de produit suivant pour obtenir le report maximal admissible dans le lot de produit suivant. Cette valeur de report est ensuite divisée par la surface totale de l'équipement partagé par les deux produits.

En ce qui concerne la contamination microbiologique, selon le « Guide to inspection of cleaning validation » de la FDA (1993) : « le contrôle de la biocharge par un nettoyage et un stockage adéquat des équipements sont importants pour assurer que la stérilisation ou la décontamination permettent d'atteindre le niveau d'assurance de stérilité visé ». Les contaminants microbiologiques incluent :

- La biocharge, réalisée soit directement sur l'eau de rinçage (filtration sur membrane), soit par écouvillonnage ou lingette de la surface. Dans ce dernier cas, la récupération des microorganismes sur la surface fibreuse doit être validée.
- Les endotoxines qui sont recherchées si la fabrication suivante a des taux limites d'endotoxines (produits stériles). Par une analyse de risques, il est possible d'exclure les endotoxines en documentant une étape de réduction des endotoxines dans le process, un traitement de tous les solvants pour la fabrication des API ou un contrôle des endotoxines dans des procédés de validation de nettoyage similaire. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 FDA, *Guide to inspection of validation of cleaning processes*, 1993.
- 2 CEFIC, *Guidance on aspects of cleaning validation in active ingredient manufacturing plants*, 2000.
- 3 PIC/S document, PI 006-3: *Recommendations on validation master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation, cleaning validation*, 2007.
- 4 Santé Canada, Guide-0028, *Directive sur la validation des procédés de nettoyage*, 2008.
- 5 PDA, TR 29, *Points to consider to cleaning validation*, 2012.
- 6 HSA (Health Sciences Authority Singapore), *Guide-MQA-008-008, Cleaning validation*, 2013.
- 7 Anvisa (Agência nacional de vigilância sanitária Brésil), *Validação de limpeza para farmoquímicas*, 2013.
- 8 ISPE/ASTM, WK15778, *Guide for science-based and risk-based cleaning process development and validation*, en cours d'élaboration.

Salles blanches • Flux laminaires • Salles anhydres • Refroidisseurs • Laboratoires



Traitement d'air industriel

Conception sur-mesure et réalisation clé en main de vos systèmes de traitement d'air industriel

NOTRE SAVOIR-FAIRE

Modifier les caractéristiques de l'air :

- Ventiler, Climatiser,
- Chauffer, Refroidir,
- Sécher, Humidifier,
- Dépoussiérer, Aspirer...

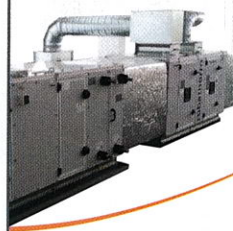
Afin de vous garantir :

- une température,
- une pression,
- un taux d'humidité relative,
- une masse d'eau / un point de rosée,
- un taux de brassage,
- une classe d'empoussièrement,
- un sens d'air...



Pour vos installations de :

- Salles blanches,
- Flux laminaires,
- Salles anhydres,
- Refroidisseurs,
- Laboratoires P2/P3 ...



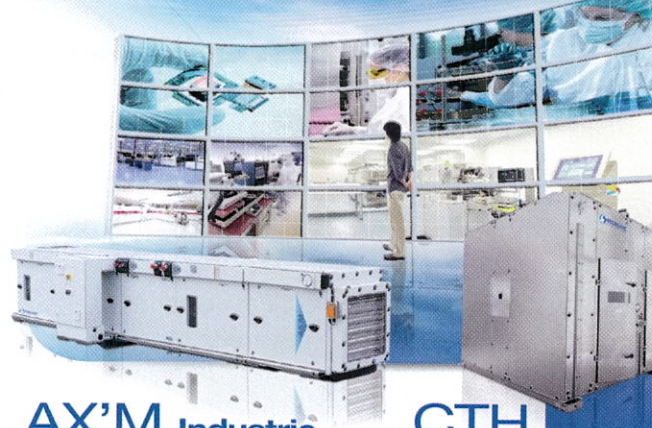
www.efm-airprocess.fr

7, chemin des Joncs • 69570 DARDILLY • Tél. 04 72 52 33 00 • contact@efm-airprocess.fr



PARTOUT OÙ LE TRAITEMENT D'AIR EST CENTRAL

INDUSTRIE & SALLES PROPRES
Solutions expertes
pour environnement contrôlé



AX'M Industrie

de 2 000 m³/h à 30 000 m³/h

La centrale de traitement d'air capable de performances de pointe.

Plus de précision pour vos process.

CTH

de 30 000 m³/h à 130 000 m³/h

La centrale de traitement d'air pour grands volumes.

La réponse pour vos installations de grands débits avec ses solutions dédiées.

www.hydro