

# EXIGENCES POUR DETERGENTS UTILISES DANS LES APPLICATIONS PHARMACEUTIQUES NON-STERILES

K. Nyssen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ecolab, Ecolab-Allee 1, 40789 Monheim, Allemagne

## 1. INTRODUCTION

Cet article traite les détergents et les procédés de détergence utilisés dans l'environnement de la production pharmaceutique non-stérile. Après une introduction générale traitant les procédés de nettoyage et quelques aspects théoriques, les différentes exigences du point de vue des autorités seront discutées. Des exigences générales posées aux détergents pour le domaine pharmaceutique ainsi que des besoins spécifiques associés à la composition seront traités. Finalement, différentes possibilités analytiques en rapport avec la composition du détergent seront montrées.

## 2. PROCEDES DE NETTOYAGE

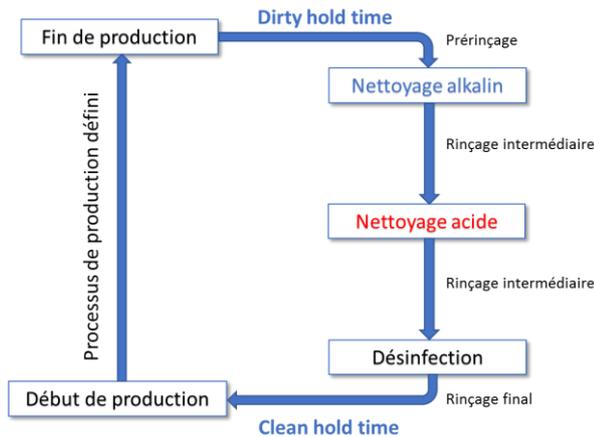
### 2.1. Introduction

Le nettoyage des surfaces en contact avec produits pharmaceutiques peut être réparti en trois domaines d'application.

- Procédés manuels : nettoyage par l'opérateur qui est en contact direct avec les agents détergents ; application de mousse pour nettoyage de grandes surfaces en agro-alimentaire, rinçage manuel de pièces d'équipement de petite taille par l'opérateur
- Procédés semi-automatisés : systèmes utilisés pour nettoyer des pièces d'équipement trop grandes pour nettoyage manuel ; systèmes de nettoyage spécialisés ou simple lave-vaisselle pour verrerie de laboratoire
- Procédés automatisés : systèmes fermés sans intervention manuelle ; procédés de nettoyage en place (NEP)

Le domaine d'application a une influence importante sur le choix de l'agent détergent. Le contact direct avec l'opérateur rend nécessaire l'utilisation d'un détergent inoffensif (donc à pH neutre) et efficace à température ambiante. Si le détergent est supposé couvrir une grande surface sous forme de mousse, la formation d'une mousse stable est un prérequis. La formation de mousse n'est pas désirable dans un système NEP ; dans ces cas, la mousse rend difficile le rinçage du détergent. En revanche, vu l'absence de contact direct avec l'opérateur, des produits plus agressifs peuvent être employés, tels que des acides forts et des bases fortes. Ces systèmes permettent aussi l'emploi de températures plus élevées. Certains tensioactifs employés dans les détergents ont un grand pouvoir moussant à température ambiante, mais ne moussent pas au-dessus d'une certaine température, ce qui permet leur utilisation à pression élevée. Ce ne sont que quelques exemples de considérations à prendre en compte en choisissant le détergent approprié ; la compréhension du procédé est un motif qui réapparaîtra dans cet article.

## 2.2. Généralités



**Figure 1: Procédé de production**

Le nettoyage de l'équipement est une partie intégrale du procédé de production. Son but est d'enlever toute trace de produit du lot précédent pour préparer l'équipement au cycle de production suivant. Schématisé sur la figure 1 est un procédé de production, avec un plus grand niveau de détail sur l'étape du nettoyage. La procédure décrite est très générale ; le procédé de production et la nature du produit à nettoyer conditionnent la façon de nettoyer. Certains produits ne nécessitent pas d'étape acide, d'autres produits ne sont solubles uniquement dans des solutions acides. Un prérinçage n'est pas

efficace dans des cas de produits gras très hydrophobes. Les étapes de rinçage ne ciblent pas uniquement le produit résiduel, mais éliminent aussi les traces de détergent restant dans l'équipement.

Deux grandeurs à définir sont le temps écoulé entre la fin de production et le début du nettoyage (« dirty hold time ») et le temps entre la fin du nettoyage et le début de la prochaine production (« clean hold time »). Le dirty hold time influence fortement l'aptitude du produit à être nettoyé. En général, plus cette durée est longue, plus le produit devient difficile à nettoyer. Le clean hold time dépend fortement des conditions environnementales de la production.

Le cercle de Sinner est un outil simple mais efficace visualisant les quatre composantes d'un nettoyage. Il s'agit des actions suivantes :

- Action chimique : le choix du détergent, la dilution du détergent employée
- Action mécanique : fournie par l'opérateur manuellement ou par l'équipement automatisé sous forme de jets à pression élevée
- Température : en général, une température élevée est favorable au nettoyage
- Temps de contact : plus le temps de contact est élevé, plus le détergent a la possibilité d'agir sur la salissure

Ces quatre composantes peuvent être visualisées sous forme du cercle de Sinner (figure 2). La diminution d'une des actions composantes nécessite l'augmentation d'une autre afin d'obtenir le même résultat. Ce principe s'applique tout aussi bien au nettoyage dans le domaine pharmaceutique qu'au quotidien. Une assiette sale peut être nettoyée de plusieurs façons. Un choix peut être de la laisser tremper dans le détergent. Le temps de contact est relativement long, mais après l'étape de trempage, peu d'action manuelle est nécessaire pour enlever les résidus restants. Inversement, en frottant vigoureusement, on peut sauter l'étape de trempage. D'une façon similaire, une température de nettoyage élevée peut compenser l'absence d'un détergent dans l'eau de lavage.

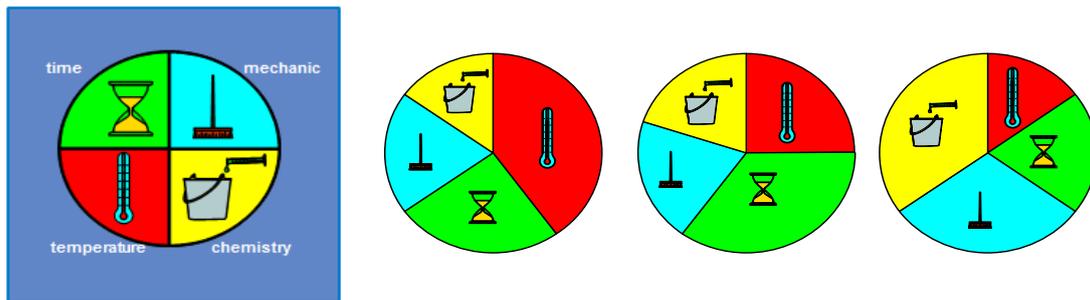


Figure 2: Cercle de Sinner

L'analogie n'est cependant pas parfaite. Les caractéristiques du produit à nettoyer jouent un rôle dominant, ce qui rend une connaissance profonde du produit indispensable. Certains dérivés de la cellulose sont insolubles à température élevée et nécessitent un nettoyage à basse température. Un autre exemple de produit qui est nettoyé plus facilement à froid sont les protéines ; la dénaturation des protéines souvent complique leur nettoyage. Ceci est bien connu dans le nettoyage du sang qui coagule à température élevée. Pour certaines formulations pigmentées, une concentration de détergent trop élevée peut s'avérer néfaste ; le produit est bien émulsionné et la matrice des pigments détruite, les pigments se déposent alors sur les surfaces de l'équipement et deviennent très difficiles à enlever chimiquement. Une approche holistique respectant les paramètres du nettoyage, les possibilités et limites de l'équipement et la nature du produit à nettoyer est nécessaire afin d'établir un procédé de nettoyage efficace.

### 2.3. Directives

Les principes généraux mentionnés précédemment se retrouvent dans plusieurs directives ; en Europe, la plus importante est l'annexe 15 « *Qualification et validation* » du guide « Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain et vétérinaire » publié par la Direction générale de la santé et de la sécurité alimentaire de la Commission Européenne.

#### 2.3.1. Annexe 15 : Qualification et validation

« 10.5. Pour tous les procédés de nettoyage, une évaluation doit être effectuée pour **déterminer les facteurs variables qui influencent l'efficacité et les performances du nettoyage**, par exemple les opérateurs, le niveau de détail des procédures comme les durées de rinçage, etc. Si les facteurs variables ont été identifiés, les situations correspondant au **cas le plus défavorable** doivent être utilisées comme **base pour les études de validation du nettoyage**. »<sup>1</sup>

La directive souligne l'importance d'avoir une vue d'ensemble du procédé de nettoyage et des études nécessaires pour gagner cette vue. Dans le but de garantir un nettoyage approprié dans chaque cas, elle insiste sur l'utilisation du cas le plus défavorable comme modèle pour la validation du nettoyage.

« 10.10 En cas d'utilisation d'une approche par cas le plus défavorable comme modèle de validation de nettoyage, une **justification scientifique** doit être fournie pour la sélection

<sup>1</sup> (Ec.europa.eu, 2015)

du cas le plus défavorable, et l'incidence des nouveaux produits sur le site être évaluée. **La solubilité, l'aptitude au nettoyage, la toxicité et l'activité thérapeutique** peuvent figurer parmi les critères de détermination du cas le plus défavorable. »<sup>1</sup>

« 10.13 La procédure de nettoyage doit être **effectuée un nombre de fois approprié en fonction de l'évaluation des risques** et doit répondre aux critères d'acceptation afin de prouver que la méthode de nettoyage est validée. »<sup>1</sup>

Comme mentionné précédemment, une compréhension du produit à nettoyer est prérequis pour la conception d'un procédé de nettoyage efficace. En outre, il ne suffit pas de se contenter d'un certain nombre de nettoyages réussites, il est nécessaire de justifier ce nombre par une évaluation des risques. Ce guide est aussi le premier à introduire l'aptitude au nettoyage comme paramètre de référence.

### 2.3.2. ASTM Guide E3106 – 17: Standard Guide for Science-Based and Risk-Based Cleaning Process Development and Validation

Ce guide applique l'approche du cycle de vie du produit à la validation du procédé de nettoyage. Il transpose les idées énoncées dans le guide de l'UE au nettoyage de l'équipement de la production pharmaceutique dans le but d'assurer une production sans faute.

Comme son nom l'indique, ce guide approche la validation du nettoyage avec des méthodes scientifiques et d'évaluation de risques. Ainsi, le concept d'études de laboratoire est fortement représenté comme moyen de gagner du savoir sur le procédé de nettoyage :

« 6.6.9.1 **Bench-Scale Studies:** (1) *Laboratory scale or "bench-scale" studies can provide valuable sources of **cleaning process knowledge and cleaning process understanding**...* »<sup>2</sup>

« 6.6.9.1 **Bench-Scale Studies:** ...*cleaning process understanding gained from bench scale studies may be directly **applicable to full-scale** cleaning processes but **differences between full scale and bench scale** should be considered.* »<sup>2</sup>

Ces études facilitent l'identification de la procédure de nettoyage la plus appropriée d'une façon qui ne nécessite que peu de ressources. Le produit à nettoyer est appliqué à un échantillon de surface qui représente l'équipement à nettoyer à échelle réduite. Ceci permet d'évaluer non seulement le détergent le plus efficace, mais aussi l'influence de différentes conditions de température et de concentration du détergent. Ces résultats doivent être transposées à grande échelle, mais permettent de partir avec une base de savoir plus large ; par exemple



Figure 3: Exemple de résultat d'essais de détergence

<sup>2</sup> (ASTM, 2018)

l'expérience si une augmentation de la température résultera en une augmentation de l'efficacité du nettoyage. La compréhension du procédé est exigée par le guide de l'UE.

« **6.6.8 Levels of Cleaning** – *Manufacturing equipment may require different levels of cleaning and validation under different circumstances...* »<sup>2</sup>

Le nettoyage d'un même équipement et du même produit peut survenir dans des circonstances variables, nécessitant un degré de nettoyage différent. Une analyse de risque est l'outil de choix du guide pour déterminer dans quelles conditions un nettoyage peut avoir lieu et l'influence de ces conditions sur son efficacité. Un nettoyage entre différents lots d'un même produit peut être qualifié comme moins critique qu'un nettoyage après un temps de conservation plus long dans lequel l'équipement a été maintenu dans l'état sale pendant une période prolongée pour des opérations hors-quotidiennes.

« **6.6.9.2 Cleaning Parameter Determination:** *...The variables typically associated with cleaning are: **time, temperature, cleaning agent chemistry, mechanical action, product cleanability, and amount of process residue.*** »<sup>3</sup>

Le guide reprend directement les paramètres caractérisant le cercle de Sinner mentionnés au point 1.2. comme paramètres pour le nettoyage.

### **3. EXIGENCES POUR DETERGENTS**

Alors qu'au point précédent la compréhension des bases théoriques était plus intéressante pour ensuite découvrir comment ces bases sont traduites dans les lois et directives, il est impératif de comprendre les exigences imposées aux agents détergents afin de prendre une décision informée sur un détergent satisfaisant ces exigences.

#### **3.1. Directives**

##### **3.1.1. FDA Guide to Inspections Validation of Cleaning Process**

La Food and Drug Administration (« Agence des produits alimentaires et médicamenteux ») est l'organisme ayant le mandat d'autoriser la commercialisation de médicaments sur le territoire des États-Unis et constitue donc un obstacle important pour toute société visant à vendre ses produits aux États-Unis.

##### « **VI.b. Detergent**

*...A common problem associated with detergent use is its **composition**. Many detergent suppliers will not provide specific composition...*

*...it is expected that **no** (or for ultra sensitive analytical test methods – very low) **detergent levels remain after cleaning**.*

*...should be **easily removable**. Otherwise, a different detergent should be selected. »<sup>4</sup>*

La FDA insiste sur le fait qu'un détergent ne fait pas partie du procédé de fabrication et qu'uniquement un niveau de résidus très faible est admissible à la fin du nettoyage. La rinçabilité du détergent constitue donc une des caractéristiques les plus importantes. La FDA mentionne aussi la composition du détergent qui souvent n'était pas fournie à l'époque de la publication de ce guide, ce qui rendait difficile l'analyse des résidus.

<sup>3</sup> (ASTM, 2018)

<sup>4</sup> (U.S. Food and Drug Administration, 1993)

3.1.2. PIC/S – PI 006-3: Validation master plan installation and operational qualification, non-sterile process validation, cleaning validation

Le PIC/S (« Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme »), instrument visant à améliorer la coopération internationale dans le domaine des bonnes pratiques de fabrication entre les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique, décrit ses exigences pour détergents dans sa publication PI 006-3.

« 7.9.1. ... *Acceptable limits should be defined for levels of detergent after cleaning. The possibility of detergent breakdown should be considered when validating cleaning procedures.*

7.9.2. ... *The composition of detergents should be known...*

... *The manufacturer should ensure that he is notified by the detergent supplier of any critical changes in the formulation of the detergent.* »<sup>5</sup>

Ce guide impose la définition de limites acceptables pour le détergent après nettoyage. La connaissance de la composition du détergent est de nouveau un aspect majeur. Le PIC/S va encore plus loin que la FDA en imposant une notification proactive du fournisseur du détergent en cas de changements critiques de la composition.

3.1.3. Annexe 15 : Qualification et validation

« 10.6. 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 des risques incluant toutes les références complémentaires. Des **limites** doivent être établies pour **l'élimination des agents de nettoyage utilisés**. Les critères d'acceptation<sup>1</sup> doivent considérer l'effet cumulatif potentiel des différents éléments d'équipement utilisé dans le procédé. »<sup>6</sup>

Le guide de l'UE impose une évaluation toxicologique comme base pour les limites de contamination résiduelle du produit et, dans le même paragraphe, parle des limites à établir pour l'élimination des détergents. L'industrie pharmaceutique a adopté l'approche de considérer un détergent comme le produit en termes de limites sur base d'informations toxicologiques.

3.1.4. ASTM Guide E3106 – 17: Standard Guide for Science-Based and Risk-Based Cleaning Process Development and Validation

« 6.6.9.4 **Cleaning Agent Selection:** ...**composition** of a **cleaning agent** and its **variability** should be known. The ability to **detect residues** of the cleaning agent should also be considered. »<sup>7</sup>

En plus de la composition, le guide ASTM préconise d'utiliser la détection des résidus comme facteur influençant le choix du détergent.

---

<sup>5</sup> (Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, 2007)

<sup>6</sup> (Ec.europa.eu, 2015)

<sup>7</sup> (ASTM, 2018)

### 3.2. Résumé

Toutes ces directives donnent une image claire des exigences imposées à un détergent utilisé dans le domaine de la production pharmaceutique :

- La composition du détergent doit être connue et rester constante.
- Une évaluation toxicologique informant au sujet des effets sur le corps humain et des valeurs toxicologiques classiques (LD<sub>50</sub>, DSENO/NOAEL, EJA/PDE) doit être mise à disposition de l'utilisateur pour établir des limites de contamination admissible.
- Des méthodes analytiques dans le domaine du ppm doivent être disponibles pour vérifier que ces limites sont respectées.
- Afin de satisfaire les exigences de qualité de l'industrie, le détergent doit être fabriqué dans un environnement respectant les BPF.

La composition même du détergent fait aussi objet de plusieurs considérations critiques :

- Les composés toxiques/écotoxiques sont à éviter.
- Les composés difficiles à rincer (ex. CAQ, silicates) sont à éviter.
- La formulation ne peut pas contenir de colorants ou de parfums.
- La décomposition éventuelle ou les produits de réaction éventuelles sont à prendre en considération.
- La méthode analytique doit être choisie en fonction de la composition du détergent de façon à éviter des interférences.

## 4. METHODES ANALYTIQUES COURANTES

### 4.1. Introduction

L'état de propreté est à vérifier en utilisant des critères d'acceptation prédéfinis. L'inspection visuelle est l'instrument de vérification le plus simple, mais ne peut être considéré acceptable uniquement si le risque est très faible et si 100% des surfaces nettoyées peuvent être inspectées. Ceci n'est généralement pas le cas ; c'est pour cette raison que l'annexe 15 impose l'utilisation de méthodes analytiques sophistiquées.

L'échantillonnage se fait généralement suivant une des deux méthodes suivantes : échantillonnage par écouvillonnage ou par eau de rinçage. L'échantillonnage par écouvillonnage est typiquement employé dans des cas où l'équipement est facilement accessible. L'endroit d'échantillonnage est à définir. L'échantillonnage par eau de rinçage permet de prendre un échantillon représentant une surface plus large ou moins accessible. Cette méthode est limitée par la solubilité de l'analyte ; c'est pour cette raison que la FDA exige l'échantillonnage par écouvillonnage.

### 4.2. Sélectivité des méthodes analytiques

Une façon courante de différencier des méthodes analytiques est la sélectivité de la méthode en question. Une méthode sélective permet d'identifier et de quantifier des composés résiduels spécifiques. Des exemples pour ce genre de méthode sont les méthodes chromatographiques, photométriques ou l'utilisation de bandelettes pour l'identification de composés spécifiques. Une méthode mesurant un paramètre cumulé ne permet pas de différencier entre composés spécifiques mais peut être acceptable dans certaines situations. Le COT, la conductivité ou la tension superficielle sont des exemples de paramètres cumulés.

Le but est d'utiliser la méthode analytique la plus simple qui peut être justifiée par une évaluation de risques. Les substances critiques et toxiques nécessitent une analyse spécifique, par exemple par HPLC. La conductivité est un paramètre cumulé, mais peut être utilisée comme méthode sélective si uniquement le détergent a une influence sur la conductivité. Le COT ne permet pas de distinguer le détergent du produit, mais une limite combinée pour les deux substances peut être établie de façon à respecter les limites établies pour chacune d'entre elles.

### **4.3. Exemples de méthodes analytiques utilisées pour détergents**

#### **4.3.1. Carbone Organique Total (COT)**

Le COT est la mesure de la teneur en carbone d'un composé organique. Le carbone organique est oxydé en dioxyde de carbone qui est ensuite dosé par spectroscopie UV. Des composés dosés par cette méthode sont les tensioactifs, les acides organiques et les agents complexants organiques.

#### **4.3.2. Conductivité**

La conductivité est la mesure de la capacité d'une solution à conduire l'électricité. Cette capacité est directement reliée à la concentration et la nature des ions présents dans cette solution. Un grand nombre de détergents ont un caractère d'acide fort ou de base forte, ce qui permet leur dosage par conductivité. Avec des instruments suffisamment sensibles, il est possible de détecter des traces de détergent jusqu'au niveau du ppm. Le produit à nettoyer ne peut pas avoir de caractère acido-basique qui peut interférer avec cette mesure en réagissant avec l'acide ou la base présent dans la solution. Un avantage de cette méthode est la possibilité du dosage en ligne.

#### **4.3.3. Concentration en tensioactifs**

Les tensioactifs sont des composés qui influencent la tension superficielle d'une solution. Cette influence qui est proportionnelle à la concentration en tensioactifs peut fournir la base d'un dosage du détergent. Un test facile qui permet néanmoins d'obtenir une réponse rapide est le test au camphre. Le camphre est un composé organique cristallin qui a la caractéristique de pivoter à la surface d'une solution en absence d'agents tensioactifs. Si la concentration en tensioactifs dépasse une certaine limite de l'ordre de quelques ppm, tout mouvement cesse.

#### **4.3.4. Bandelettes de test**

Similaire aux cuves utilisées pour le dosage des tensioactifs, une réaction spécifique des réactifs imprégnés dans la bandelette provoque un changement de coloration dont l'intensité est fonction de la concentration. Un exemple classique sont les bandelettes de test du peroxyde. Comme le papier pH classique, l'évaluation se fait par rapport à une échelle colorée.

## **5. RESUME**

Les exigences pour les détergents utilisés dans le domaine pharmaceutique non-stérile peuvent être résumés en trois points. La composition du détergent doit être définie, la documentation doit satisfaire les exigences de qualité de l'industrie pharmaceutique et des méthodes analytiques doivent être disponibles pour vérifier le respect des limites établies sur base d'évaluations de risques et de méthodes scientifiques.

## 6. REFERENCES

- ASTM. (2018). *ASTM E3106 - 17: Standard Guide for Science-Based and Risk-Based Cleaning Process Development and Validation*. <http://www.astm.org/cgi-bin/resolver.cgi?E3106>.
- Ec.europa.eu. (2015). *Eudralex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines - Annex 15 Qualification and validation*. [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en).
- Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. (2007). *Recommendation On Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation*. <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/pic-s-validation-master-plan-iq-oq-non-sterile-process-validation-cleaning-validation-pi-006-3-sept-2007>.
- U.S. Food and Drug Administration. (1993). *FDA Guide to Inspections Validation of Cleaning Process, Section IV. Evaluation of Cleaning Validation*. <https://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074922.htm>.