

Nettoyage.

Clés du succès d'un projet de mise en place d'une solution de nettoyage GMP.

Sandrine DUCLOS → Virbac & Isabelle HUCHARD → TECNIPLAST & Laurent SIMON → Cophaclean



La maîtrise de la contamination est au cœur des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique, les exigences réglementaires n'ont cessé de s'intensifier, notamment depuis la révision de l'Annexe 1 des EU GMP (2022). Ce texte fondamental consacre désormais la "Contamination Control Strategy" (CCS) comme fil conducteur de l'ensemble des activités aseptiques et stériles. Le paragraphe 2.5 rappelle que le développement d'une CCS nécessite une compréhension détaillée des procédés, et cite explicitement le nettoyage et la désinfection comme éléments centraux de cette stratégie.

L'Annexe 1 (§ 5.4) précise par ailleurs que tout procédé de nettoyage doit être validé pour éliminer efficacement les résidus susceptibles de nuire à l'efficacité des désinfectants et de compromettre la qualité des lots. Les sections 6.1 à 6.4 étendent cette exigence aux utilités critiques (eau, vapeur, air filtré), qui doivent être conçues et surveillées de façon proportionnée aux risques identifiés.

Dans ce contexte, le nettoyage automatisé GMP n'est plus seulement une opération technique : il constitue un **maillon stratégique** de la maîtrise de la contamination, contribuant directement à la robustesse du CCS et à la qualité des produits fabriqués. Contrairement au nettoyage manuel, plus difficile à standardiser et à valider, le nettoyage automatisé permet de réduire la variabilité humaine, de documenter chaque cycle et d'assurer une reproductibilité démontrée.

Cet article propose de présenter les clés de succès pour la mise en place d'un projet d'une solution de nettoyage GMP, en s'appuyant sur l'expérience de projets stratégiques conduits chez VIRBAC. De la rédaction de l'URS jusqu'à la qualification finale, nous montrerons comment la rigueur méthodologique, l'approche scientifique et la gouvernance projet garantissent la réussite.

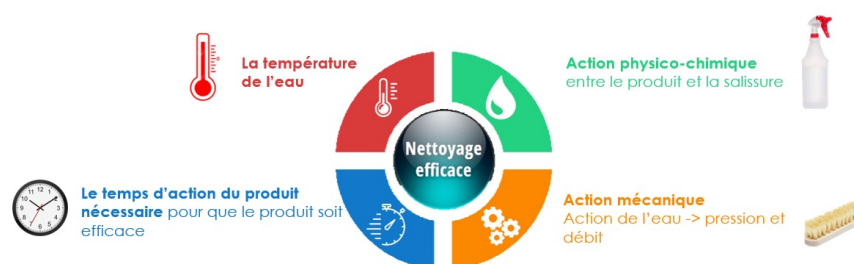
1. Rigueur méthodologique

1.1 De l'URS au contrat : la pierre angulaire du projet

La rédaction de l'URS est une étape structurante. Selon les recommandations de l'ISPE et de l'ICH Q8, elle doit convertir les besoins utilisateurs en exigences claires, mesurables et objectivables. Trop souvent, des spécifications trop générales (« machine capable de laver les pièces de production ») entraînent des écarts lors de la qualification, faute d'avoir défini en amont les critères d'acceptation.

VIRBAC a mis en place une approche très précise et rigoureuse dans la définition de ses besoins :

- Un **cahier des charges précis** avec une liste exhaustive d'exigences listées sous forme de tableau, une ligne par exigence, et l'attente d'une réponse claire du fournisseur à chaque exigence
- La définition de **critères chiffrés** : Température de l'eau jusqu'à 70°C +/- 5°C ; concentration en détergent entre 0% et 5%
- La démonstration de la **couverture des surfaces à nettoyer** par un test riboflavine



↑Figure 1 : Cercle de SINNER. TACT : Temps – Action mécanique – Chimie – Température

- Les pièces doivent être visuellement sèches, identification des pièces difficiles à sécher (en polymère ou avec zone de rétention externe comme les ballons Nalgène)
- La prise en compte des **contraintes réglementaires** : 21 CFR Part 11, GAMP 5, Annexe 1 des EU GMP.
- Une liste claire des **pièces à nettoyer**
- La définition des exigences de traçabilité documentaire.

Résultat : un alignement contractuel solide, moins de risques d'interprétations floues ou d'écarts en qualification. L'URS est un élément clé du projet, facilitant la qualification puis la validation dès la conception.

De la conception à la qualification. Chaque étape du cycle de projet GMP est balisée par des jalons de qualification :

- **DQ** : qualification du design par rapport à l'URS et aux analyses de risques (QRM)
- **FAT** : tests dynamiques en usine avec charges réelles lorsque les pièces peuvent être mises à disposition pendant le temps des FAT. La fourniture de la documentation complète dès les FAT permet de capitaliser certains tests en SAT, voire en QI / QO.
- **SAT** : tests sur site avec les utilités réelles
- **IQ/OQ/PQ** : qualification complète du système avec documentation à chaque étape.

La capitalisation des résultats des tests de FAT et SAT en QI / QO voire QP est un réel gain de temps sur le processus complet de validation de nettoyage. C'est possible lorsque les équipes d'assurance qualité sont présentes dès la validation des protocoles FAT / SAT jusqu'à la réalisation des tests.

Pour VIRBAC, les FAT en présence de l'assurance qualité, ont intégré des tests statiques et dynamiques avec paniers chargés, et les SAT ont permis d'adapter les recettes en fonction des caractéristiques de l'eau du site.

VIRBAC a assuré une **traçabilité documentaire** dès la rédaction, grâce à des **protocoles validés par l'assurance qualité**, permettant d'éviter des modifications tardives.

1.2 Adaptation aux contextes de production

Les exigences de nettoyage sont adaptées aux contextes de production. Dans tous les cas, il s'agira d'éliminer les traces de produit, d'éliminer les traces de détergent, et de sécher les charges pour maîtriser les risques de contamination croisée.

L'analyse de risques réalisée en amont du processus de validation de nettoyage permettra de définir les critères d'acceptation et donc les besoins. Cela a un impact immédiat sur la stratégie de conception des paniers de nettoyage en particulier.

Les URS des projets de VIRBAC ont intégré ces données pour concevoir un système polyvalent, notamment via des paniers adaptables à plusieurs familles de pièces.

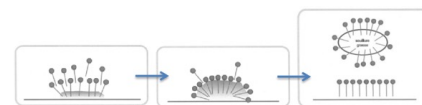
2. Approche scientifique

2.1 Développement de recettes : la logique TACT

Le développement des recettes de nettoyage est basé sur l'évaluation de l'action concomitante des 4 paramètres du nettoyage, représentés sous la forme du cercle de SINNER (Fig1).

L'action simultanée des agents chimiques et de la température permettent de décoller les souillures du support (surface à nettoyer), l'action mécanique permet d'éliminer les produits (souillure ou détergent) jusqu'à l'évacuation dans le bâtiment.

L'action simultanée des agents chimiques et de la température permettent de décoller les souillures du support (surface à nettoyer), l'action mécanique permet d'éliminer les produits (souillure ou détergent) jusqu'à l'évacuation dans le bâtiment.



La recette de nettoyage s'appuie donc sur une approche rationnelle autour de l'équation générale :

$$\text{Lavage} = \int_0^t \text{Chimique} (|\vec{c}| \cdot T) \times \text{Mécanique} (D, P) dt$$

Chaque paramètre est optimisé grâce à différentes analyses :

- Tests en laboratoire pour sélectionner la nature, la **concentration des agents chimiques, et la température**
- Evaluation de la compatibilité entre la température et le produit à éliminer, entre les détergents et les matériaux des pièces à traiter
- Niveau de débit et pression pour garantir l'effet mécanique
- Optimisation du temps de cycle pour concilier efficacité et sobriété énergétique.

L'optimisation de ces paramètres, et donc de la recette, permet de maîtriser l'impact environnement et la consommation énergétique.

Chez VIRBAC, les recettes ont été testées en plusieurs cycles, avec réalisation de prélèvements pour analyse physico chimique avec l'accompagnement de COPHACLEAN, pour quantification des résidus. L'intégration de pièces volontairement souillées avec le produit pire des cas a permis de démontrer la robustesse du procédé. Cette approche illustre le QbD : le cycle n'est pas défini par essais/erreurs, mais conçu et optimisé sur la base de paramètres critiques identifiés en amont.

ID: 251112 Cycle: 21-scada-01 Num.: 911

Cycle: 21-scada-01 Ver.: 005
User: IWT
Start: 11/01/2023 16:10:54
REF.: recipe
test

WASHING (w1)
Recipe parameters:
Water type: purificada Time: 120 s Water Quantity: 80 l
Temperature: 15 °C Power: 2.4 bar CIP 92: 0 % Conductivity: 0 mS/cm
Process data:
Chamber temperature (MIN/AVG/MAX): 24 / 25 / 25 °C
Water temperature (MIN/AVG/MAX): 24 / 25 / 25 °C
Water pressure (MIN/AVG/MAX): 2.3 / 2.4 / 2.5 bar
Water conductivity: 0 mS/cm Water Quantity: 82 l
Detergent quantity: 0 ml
Total phase time: 444 s

RINSE (r1)
Recipe parameters:
Water type: purificada Time: 60 s Water Quantity: 80 l
Temperature: 15 °C Power: 2.8 bar Conductivity: 0 µS/cm
Process data:
Chamber temperature (MIN/AVG/MAX): 25 / 26 / 26 °C
Water temperature (MIN/AVG/MAX): 25 / 25 / 26 °C
Water pressure (MIN/AVG/MAX): 2.7 / 2.8 / 2.9 bar
Water conductivity: 505 µS/cm Water Quantity: 82 l
Total phase time: 362 s

DRY (d1)
Recipe parameters:
Chamber drying: 60 s
Piping Drying: 70 s Temperature: 45 °C Dripping: 5 s

Stop: 11/01/2023 16:24:24
Cycle status: ABORTED
A007: WASHING PUMP: DRIVER FAULT

Signature

2.2 Design machine + paniers : le cœur du succès d'un système intégré

L'efficacité ne dépend pas uniquement de la machine : le couple **machine + panier** est indissociable.

L'élaboration de la liste des pièces à nettoyer est le point de départ essentiel du design des paniers. Elle doit être associée à l'URS. En effet, cette liste permet de définir le besoin précis. Par

exemple, les dimensions des pièces les plus grandes impactent le choix de la taille de la chambre du laveur.

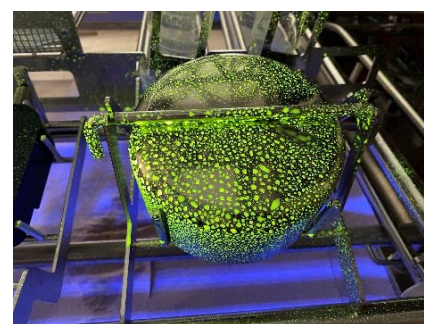
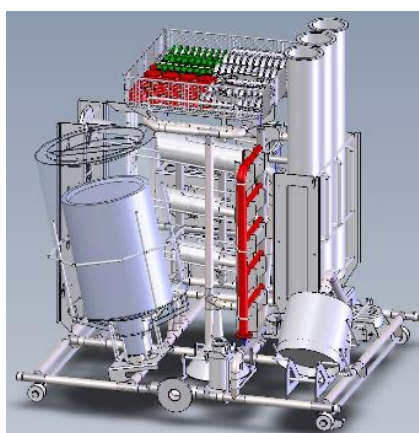
Le design des paniers doit répondre à plusieurs exigences qui sont vérifiées en DQ et lors des étapes de qualification suivantes :

- Respecter les charges à nettoyer sur un même panier
- Vérifier via les plans 3D que toutes les pièces ont bien été prises en compte. Déceler un éventuel oubli (client ou fournisseur) en DQ a moins d'impact coût et délai sur le projet que lors des étapes suivantes.
- Garantir le recouvrement homogène de toutes les surfaces critiques (tests à la riboflavine).
- Prendre en compte la diversité des pièces à laver (taille, géométrie, matériaux).
- Réduire la pénibilité des opérateurs en facilitant les manipulations.
- Optimiser les flux hydrauliques et aérauliques pour minimiser les zones d'ombre.
- Positionner les pièces pour faciliter l'élimination de l'eau, et donc optimiser le résultat du séchage ainsi que sa durée.

VIRBAC a adopté une approche proactive :

- Utilisation de **scans 3D et modélisation 3D de la pièce**
- Tests de recouvrement (riboflavine) réalisés dès les FAT avec l'ensemble des pièces des charges
- Ergonomie opérateur optimisée
- Réduction des zones d'ombre hydrauliques

Résultat : une validation facilitée dès le FAT, une reproductibilité renforcée, et une démonstration claire de la maîtrise du nettoyage.



2.3 Intégration à la stratégie CCS

L'Annexe 1 impose que le nettoyage soit un **maillon du CCS**. Le paragraphe 2.5 stipule que les sources de contamination incluent les résidus microbiens et particuliers, et que la CCS doit couvrir le nettoyage et la désinfection.

Dans ce cadre, VIRBAC a :

- maîtrisé des paramètres critiques du cycle (alarmes, qualification du laveur),
- mis en place une surveillance sur des paramètres critiques (rapport de cycle, conductivité, vérification périodique des étalonnages des sondes),
- documenté les analyses de risque avec traçabilité,
- intégré les alarmes et enregistrements dans une démarche **Data Integrity**.

Le laveur n'est plus vu comme un équipement isolé, mais comme un **acteur central du contrôle de la contamination** au même titre que la filtration de l'air ou le monitoring environnemental. (voir tab1)

3. Gouvernance projet : un facteur déterminant

3.1 Gouvernance structurée et pluridisciplinaire

Un projet de laveur GMP est transversal : il concerne la production, la Qualification/Validation qui fait partie de l'assurance qualité, l'ingénierie, la maintenance. L'ICH Q9 souligne l'importance de la pluridisciplinarité pour identifier et hiérarchiser les risques.

VIRBAC a mis en place une gouvernance exemplaire sur un projet stratégique :

- Équipe projet dédiée, incluant toutes les fonctions clés (Production, qualification/validation, maintenance, service généraux, ingénierie)
- Ateliers de travail collaboratifs réguliers
- Documentation de chaque décision dans un cadre QRM
- Intégration des résultats dans le CCS du site.

Cette gouvernance a permis de créer une traçabilité décisionnelle : chaque choix technique (design panier,

↓ Table 1 :

No.	FUNCTIONS	No.	COMPONENTS		QUESTIONS Components							Critical		FAT	SAT	IQ	OQ
			P&ID TAG	P&ID SPECIFICATION	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	RATIONALE OF THE SCORE		YES	NO	Y/N	Y/N
					Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y	N	Y	N	Y/N	Y/N
1.1	compressed air																
		1.1.1	06101	FILTER	n	n	n	n	n	n	n	-	-	-	-		
		1.1.2	PCV 42001	PRESSURE REGULATOR	n	n	n	n	n	n	n	-	-	-	-		
		1.1.3	PI 82201	PRESSURE GAUGE	n	n	n	n	n	n	n	-	-	-	-		
		1.1.4	06106	FILTER	y	n	n	y	n	y	n	-	-	-	-		
		1.1.5	FV 27301	SOFT START VALVE	n	n	n	n	n	n	y	-	-	-	-		
		1.1.6	PSL 74104	PRESSURE SWITCH	n	n	n	n	n	n	n	-	-	-	-		
		1.1.7	HV 18601	COMPRESSED AIR INLET MANUAL SHUT-OFF	n	n	n	n	n	n	n	-	-	-	-		

paramètres de cycle, instrumentation) est justifié par une analyse de risque et documenté. Lors d'une inspection, cette approche démontre que le projet s'inscrit dans une démarche de maîtrise de la contamination fondée sur le QRM.

Conclusion

Le nettoyage GMP, longtemps perçu comme une simple opération de lavage, est aujourd'hui un enjeu stratégique de maîtrise de la contamination. L'expérience VIRBAC montre qu'en combinant : **rigueur méthodologique, approche scientifique et gouvernance projet efficiente**, il est possible d'atteindre un niveau de conformité élevé, tout en réduisant les risques, les coûts cachés, et les écarts en inspection.

L'avenir du nettoyage GMP se construit autour de l'innovation.

- **Digitalisation** : connectivité temps réel, intégrité des données
- **Jumeaux numériques** : modélisation préalable des flux et paniers
- **IA / Machine Learning** : optimisation prédictive des cycles, maintenance conditionnelle

Ces évolutions renforceront la robustesse, la traçabilité et la performance des systèmes de nettoyage. Le laveur devient alors non seulement un outil de production, mais un **levier de différenciation et de qualité intégrée** pour l'industrie pharmaceutique.

Références

1. EU GMP – Annexe 1 (2022)
2. ICH Q8 (Pharmaceutical Development)
3. ICH Q9 (Quality Risk Management)
4. ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System)
5. ICH Q12 (Lifecycle Management)
6. PDA TR29 – Cleaning Validation
7. ISPE – Good Engineering Practice, Cleaning Guidelines
8. Publications A3P sur le bionettoyage



**GROUPE
ICARE**

VOTRE PARTENAIRE EXPERT DE LA SÉCURITÉ DE VOS PRODUITS DE SANTÉ

Depuis 30 ans, nos équipes accompagnent les industriels de la santé dans leurs démarches de tests, validation de procédés, consulting et formation, afin de garantir la fiabilité de leurs environnements, équipements et process : salles propres, équipements et utilités.

Nos domaines d'intervention :

- ✓ Contrôles particuliers, microbiologiques, aérauliques et chimiques
- ✓ Contrôles des réseaux de distribution (liquides, gaz, vapeur)
- ✓ Qualification des installations, équipements et environnements
- ✓ Validation des procédés (stérilisation, nettoyage, désinfection)
- ✓ Consulting & Formation

Indicateur Biologique H₂O₂

- ✓ Consommable incontournable pour une validation performante et de qualité
- ✓ Fabriqué sans **Rogue BI's**, gage de fiabilité et sécurité

Découvrez toutes nos solutions sur www.groupeicare.com

