

Inspectorat de la Direction générale des  
produits de santé et des aliments  
Édifice Graham Spry, 3<sup>e</sup> étage  
250, avenue Lanark  
Indice de l'adresse 2003D  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Le 4 janvier 2008

07-128997-672

À: TOUS LES INTÉRESSÉS

Il me fait plaisir de vous annoncer que Santé Canada a finalisé le document intitulé "Directives sur la validation des procédés de nettoyage (GUIDE-0028)" qui est maintenant disponible sur le site Web de la Conformité et application de la loi de Santé Canada à l'adresse suivante:

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/index_f.html)

Ce document a été revu et modifié en accord avec un processus de gestion de la qualité établi au sein de l'Inspectorat. Il n'y a pas de changements majeurs aux exigences, et par conséquent, une consultation n'a pas été jugée nécessaire.

Tout commentaire à propos de ce guide peut être acheminé par écrit au gestionnaire de l'Unité d'inspection BPF des médicaments de l'Inspectorat de la DGPSA, édifice Graham Spry, indice de l'adresse 2002B, 250, avenue Lanark, Ottawa (Ontario), K1A 0K9, par télécopieur au 613 957-6709, ou par courriel à [GMP\\_questions\\_BPF@hc-sc.gc.ca](mailto:GMP_questions_BPF@hc-sc.gc.ca).

La Directrice générale

*Original signé par*

Diana Dowthwaite



**Santé Canada**

**Direction générale des produits de santé et des aliments**

**NOTRE MANDAT:**

Adopter une approche intégrée pour gérer les risques et les avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.

# **Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments**

## **Document d'orientation**

### **Directive sur la validation des procédés de nettoyage**

#### **GUIDE-0028**

Remplace:  
1 mai 2000

Émis le:  
1 janvier 2008

Entrée en vigueur:  
1 janvier 2008

This document is also available in English.

## TABLE DES MATIÈRES

1.0 Portée .....	Page 3
2.0 Introduction .....	Page 3
3.0 Principes .....	Page 3
4.0 Validation des procédés de nettoyage .....	Page 4
5.0 Équipement et personnel .....	Page 6
6.0 Considérations microbiologiques .....	Page 6
7.0 Documentation .....	Page 7
8.0 Méthodes d'analyse .....	Page 8
9.0 Échantillonnage, rinçage, échantillons de rinçage et détergents .....	Page 8
10.0 Établissement de limites .....	Page 10
11.0 Système de contrôle / Re-validation .....	Page 11
12.0 Références .....	Page 11

## 1.0 Portée

### **Avis de non responsabilité**

*Ce document ne constitue pas une partie de la Loi des aliments et drogues (Loi) ou des Règlements sur les Aliments et drogues (Règlements) et dans l'éventualité où il y aurait contradiction et incompatibilité entre la Loi ou les Règlements et ce document, la Loi ou les Règlements auront préséances. Ce document est un document administratif destiné à faciliter la conformité des parties réglementées avec la Loi, les règlements et les politiques administratives applicables. Ce document n'est pas destiné à fournir un avis légal en regard à l'interprétation de la Loi ou des Règlements. Si une partie réglementée a des questions concernant leurs obligations ou responsabilités légales sous la Loi ou les Règlements, ils devraient demander l'avis d'un conseiller légal.*

Le présent document traite de certaines questions et de certains aspects propres à la validation des procédés de nettoyage pour l'équipement à utiliser dans la fabrication de produits pharmaceutiques, radiopharmaceutiques et biologiques. Ce document a pour but d'assurer l'uniformité et la cohérence des procédures d'inspection appliquées aux procédés de nettoyage de l'équipement.

Les principes énoncés dans les directives internationales ont été pris en considération lors de la rédaction de ce document.

Ce document traite de la validation des procédés de nettoyage de l'équipement pour l'élimination des contaminants associés aux produits précédents, aux résidus d'agents de nettoyage, ainsi que pour le contrôle des contaminants microbiens potentiels.

## 2.0 Introduction

Ce document fournit des conseils sur des questions liées à la validation des procédés de nettoyage. Il s'agit d'un secteur de la fabrication des produits pharmaceutiques, biologiques et radiopharmaceutiques qui a été reconnu comme important aussi bien par l'Inspectorat que par l'industrie pharmaceutique. Cette directive vise à orienter les inspecteurs, les évaluateurs et l'industrie quant à l'examen de ces différentes questions. L'information fournie devrait faciliter la conformité au Titre 2 de la Partie C du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Les recommandations contenues dans cette directive ne doivent pas être considérées comme des exigences à observer obligatoirement en toute circonstance. L'information concernant les limites à respecter dans des conditions données et le nombre de lots à utiliser dans les études de validation des procédés de nettoyage n'est fournie que pour guider le lecteur. Les inspecteurs, les évaluateurs et l'industrie peuvent prendre en considération d'autres limites si elles sont étayées par des données scientifiques valables.

## 3.0 Principes

3.1 La validation des procédés de nettoyage a pour objectif de vérifier si ces procédés permettent d'éliminer efficacement les résidus de produits, les produits de dégradation, les excipients et/ou les agents de nettoyage, ainsi que le contrôle de contaminants microbiens potentiels. En outre, on doit s'assurer qu'il n'y a aucun risque de contamination croisée entre les ingrédients actifs.

3.2 Les procédés de nettoyage doivent respecter rigoureusement les méthodes établies et validées.

3.3 Il faut établir des procédés de nettoyage adéquats pour tout l'équipement venant en contact direct avec le produit et utilisé lors de la fabrication. Il faut également accorder une attention aux parties de l'équipement qui ne sont pas en contact direct avec le produit mais dans lesquelles les produits peuvent se loger (p. ex., les joints, les rebords, les arbres rotatifs, les ventilateurs de fours, les éléments de chauffage, etc.).

3.4 Il faut disposer de méthodes de validation pertinentes pour les procédés de nettoyage de l'équipement destiné à la fabrication de médicaments biologiques à cause de leurs caractéristiques propres (les protéines sont collantes de par leur nature), des exigences de pureté des produits pour administration parentérale, de la complexité de l'équipement et de la vaste gamme de matériaux qui doivent être nettoyés.

3.5 Il n'est pas nécessaire de valider chaque procédé de nettoyage s'appliquant à des produits et à des procédés très semblables. À ce sujet, il faut déterminer l'équipement et les surfaces qui sont communs, une matrice englobant tout l'équipement venant en contact direct avec les produits.

Une démarche considérée comme acceptable consiste à choisir une gamme représentative de produits et de procédés semblables, en tenant compte des similitudes au niveau des caractéristiques physiques du produit primaire, de la formulation, du mode d'utilisation par le consommateur et des quantités consommées, de la nature du produit fabriqué précédemment, de l'importance du lot comparativement au produit fabriqué précédemment, de façon à justifier le recours à un programme de validation qui aborde les questions critiques touchant les produits et les procédés choisis.

On peut alors effectuer une seule étude de validation fondée sur la pire éventualité, qui tient compte des critères pertinents.

Pour les médicaments biologiques, incluant les vaccins, de tels regroupements peuvent être considérés acceptables pour des produits et/ou équipement(s) similaires, à la condition d'être scientifiquement justifiés. Quelques exemples incluent le nettoyage de fermenteurs de même conception, mais ayant des cuves de capacités différentes lesquels sont utilisés pour un même type de protéines recombinantes exprimées dans la même lignée cellulaire de rongeur et cultivées dans des milieux de croissance très apparentés; l'utilisation d'un vaccin polyvalent lors de la validation d'équipement identique ou similaire utilisé aux étapes de formulation (adsorption) et/ou de rétention, pour représenter les antigènes individuels ou d'autres combinaisons de ces derniers. La validation du nettoyage des fermenteurs devrait être effectuée en fonction du pathogène spécifique.

#### **4.0 Validation des procédés de nettoyage**

4.1 De façon générale, jusqu'à ce que la validation des procédés de nettoyage soit complétée, l'équipement venant en contact direct avec les produits devrait être dédié à un seul produit.

4.2 Dans un établissement multi-produits, l'effort associé à la validation des procédés de nettoyage d'une pièce d'équipement exposée à un produit et le coût que représenterait le fait de consacrer en permanence cet équipement à un seul produit devrait être considéré.

4.3 La validation des procédés de nettoyage de l'équipement peut se faire simultanément pendant les étapes de la production, durant la phase de développement et de la fabrication clinique. Il faut poursuivre les programmes de validation jusqu'à la production à l'échelle commerciale.

4.4 Il n'est généralement pas considéré comme acceptable de procéder à des analyses jusqu'à l'obtention du degré voulu de propreté. On entend par là le fait de nettoyer, d'échantillonner, d'analyser et de répéter ces étapes jusqu'à ce que la limite acceptable de résidus soit obtenue.

4.5 On peut envisager de remplacer certaines substances, lorsqu'elles sont toxiques ou dangereuses, par des produits qui simulent leurs propriétés physicochimiques.

4.6 Les matières premières venant de différents fournisseurs peuvent avoir des propriétés physiques et des profils d'impureté différents. Au moment d'élaborer des procédés de nettoyage, il faut prendre ces différences en considération, car les matières premières peuvent se comporter différemment.

4.7 Il faut vérifier tous les paramètres pertinents pour faire en sorte que le procédé de nettoyage, dans son application ultime, est bien validé. Par conséquent, si le nettoyage exige des températures critiques, ces températures doivent être vérifiées. Il faut également vérifier le type et la quantité de tout agent chimique ajouté. Il faut mesurer, au besoin, les volumes des liquides de lavage et de rinçage, et vérifier les mesures de vitesse des liquides.

4.8 Si l'on a recours à des méthodes automatisées (p. ex., le système de nettoyage sur place), il faut songer à surveiller les points de contrôle critiques et les paramètres au moyen de détecteurs ou de signaux d'alerte, pour assurer un contrôle rigoureux des procédés.

4.9 Lors d'une campagne (c'est-à-dire une production de plusieurs lots de fabrication d'un même produit), le nettoyage entre deux lots de fabrication peut être réduit. Le nombre de lot du même produit, qui doit être manufacturé avant un nettoyage complet soit effectué, est déterminé.

4.10 La validation des procédés de nettoyage devrait être fondée sur un scénario de la pire éventualité, qui comprendrait les éléments suivants :

(i) mise à l'épreuve du procédé de nettoyage servant à démontrer que la souillure testée peut être enlevée en quantité suffisante ou démonstration de l'élimination (mesurée en log) pour attester que le procédé de nettoyage élimine effectivement le résidu au niveau requis et,

(ii) utilisation de paramètres de nettoyage restrictifs, par exemple par une surcharge de contaminants, un séchage excessif des surfaces de l'équipement, une concentration minimale des agents de nettoyage et/ou un temps de contact minimum des détergents.

4.11 Au moins trois (3) applications consécutives réussies du procédé de nettoyage devraient être effectuées pour que la méthode soit validée. Les équipements qui sont similaires dans la conception et le fonctionnement peuvent être regroupés et le scénario de la pire éventualité établi pour la validation.

## 5.0 Équipement et personnel

### Équipement :

5.1 Tout l'équipement utilisé pour la fabrication devrait être spécifiquement conçu pour faciliter le nettoyage et permettre une inspection visuelle. Dans la mesure du possible, les surfaces de l'équipement devraient être lisses et faites de matériaux non réactifs.

5.2 Les zones critiques (c'est-à-dire celles qui sont le plus difficiles à nettoyer), devraient être identifiées, en particulier dans les gros équipements pour lesquels des procédés semi-automatiques ou complètement automatiques de nettoyage sur place sont utilisés.

5.3 De l'équipement dédié devrait être utilisé pour les produits difficiles à enlever (p. ex., résidus goudronneux ou gommeux dans la fabrication de produits en vrac), pour l'équipement difficile à nettoyer (p. ex., sacs pour les séchoirs à lit fluidisé), ou pour les produits dangereux (p. ex., produits biologiques ou produits très puissants qui peuvent être difficiles à détecter lorsque les concentrations sont inférieures à la limite acceptable).

5.4 Dans un procédé en vrac, en particulier pour les produits chimiques très puissants comme certains stéroïdes, la question de sous-produits doit être prise en considération lorsque l'équipement n'est pas dédié.

### Personnel :

5.5 Il est difficile de valider une méthode de nettoyage manuel, c'est-à-dire une méthode qui par définition est variable. Les opérateurs qui effectuent un nettoyage manuel devraient donc être bien formés, évalués et faire l'objet d'une supervision périodique.

## 6.0 Considérations microbiologiques

6.1 Que l'on utilise ou non des systèmes de nettoyage sur place pour l'équipement utilisé dans la production, il faut tenir compte des aspects microbiologiques associés au nettoyage. Il s'agit surtout de mesures préventives plutôt que de l'élimination de contaminants une fois le matériel contaminé.

6.2 Des documents devraient attester que le nettoyage de routine et l'entreposage de l'équipement ne permettent pas la prolifération microbienne. Par exemple, l'équipement devrait être séché avant d'être entreposé et en aucun cas, on ne devrait laisser de l'eau stagnante dans l'équipement après le nettoyage. Il faut établir des délais pour l'entreposage de l'équipement sale, entre la fin de la production et le début du nettoyage de même que pour l'entreposage de l'équipement propre.

6.3 Il importe de contrôler la charge biologique par un nettoyage et un entreposage adéquats de l'équipement afin de s'assurer que la stérilisation ou le nettoyage subséquent puissent garantir la stérilité. Cette mesure est particulièrement importante du point de vue du contrôle des pyrogènes pour les procédés stériles étant donné que les méthodes de stérilisation de l'équipement peuvent ne pas permettre une inactivation importante ou l'élimination des pyrogènes.

## 7.0 Documentation

7.1 La (les) méthode (s) détaillée (s) de nettoyage doit (vent) être décrite (s) dans les PON.

7.2 Un protocole de validation des procédés de nettoyage est requis pour décrire comment le procédé de nettoyage va être validé. On devrait y retrouver:

- l'objectif de la validation du procédé,
- les responsabilités pour effectuer et approuver les études de validation,
- une description de l'équipement utilisé,
- l'intervalle entre la fin de la production et le début du nettoyage,
- le nombre de lot du même produit, qui peut être manufacturé durant une campagne avant un nettoyage complet,
- les méthodes détaillées de nettoyage utilisées pour chaque produit, chaque procédé de fabrication ou chaque pièce d'équipement,
- le nombre de cycles de nettoyage à être exécutés de façon consécutive,
- toute exigence de surveillance routinière,
- les méthodes d'échantillonnage accompagnées d'une justification expliquant pourquoi une méthode d'échantillonnage particulière a été utilisée,
- les endroits d'échantillonnage sont clairement définis,
- des données sur les études de récupération au besoin,
- des méthodes d'analyse validées, incluant la limite de détection et la limite de quantification;
- les critères d'acceptation avec les justifications pour l'établissement de certaines limites,
- autres produits, procédés et équipements pour lesquels la validation prévue est valide selon un concept de la méthodes des extrêmes,
- un système de contrôle / re-validation.

7.3 L'importance de la documentation nécessaire pour l'exécution des diverses étapes ou méthodes de nettoyage peut varier selon la complexité du système et des procédés de nettoyage.

7.4 Lorsqu'on doit utiliser des méthodes de nettoyage plus complexes, il importe de décrire les étapes critiques de nettoyage. Ainsi, certains renseignements sur l'appareil lui-même devraient être consignés, notamment le nom de l'opérateur, la date à laquelle le nettoyage a été effectué, le produit précédent. Toutefois, pour des opérations de nettoyage relativement simples, il peut simplement suffire d'indiquer que le nettoyage général a été effectué.

7.5 D'autres facteurs tels que les nettoyages antérieurs, les concentrations de résidus trouvés après le nettoyage et la variabilité des résultats des tests peuvent également déterminer la quantité de renseignements à consigner. Par exemple, lorsque des concentrations variables de résidus sont détectés après le nettoyage, en particulier dans le cas où l'on utilise un procédé jugé acceptable, il faut déterminer l'efficacité du procédé et la performance de l'opérateur. Il faut effectuer les évaluations adéquates et lorsque la performance de l'opérateur semble inadéquate, une documentation (guide) et une formation plus importantes peuvent être indiquées.



7.6 Un rapport final de la validation devrait être rédigé. La conclusion de ce rapport devrait spécifier la réussite de la validation du procédé de nettoyage. Les limites qui s'appliquent à l'utilisation de la méthode validée devraient être définies (p. ex., la limite analytique à laquelle la propreté peut être déterminée). Le rapport devrait être approuvé par la gestion.

## **8.0 Méthodes d'analyse**

8.1 Les méthodes d'analyse utilisées pour détecter les résidus ou les contaminants devraient être spécifiques pour la substance ou la classe de substances à analyser (p. ex., résidus de produits, résidus de détergent et/ou endotoxine) et être validées avant que l'étude de validation des procédés de nettoyage ne soit effectuée.

8.2 Si des concentrations de contaminants ou de résidus ne sont pas détectées, cela ne signifie pas qu'il n'y a pas de contaminants résiduels après le nettoyage. Cela veut simplement dire que des concentrations de contaminants supérieures au seuil de sensibilité ou à la limite de détection de la méthode d'analyse ne sont pas présentes dans l'échantillon.

8.3 Dans le cas des médicaments biologiques, l'utilisation d'épreuves spécifiques au produit, comme des dosages immunologiques pour contrôler la présence de résidus de produit biologique peut ne pas suffire. De fait, un résultat négatif pourrait être attribuable à la dénaturation des épitopes protéiniques. Pour la détection des résidus de protéines, des épreuves spécifiques au produit pourront être utilisées, en plus de la méthode du carbone organique total (« TOC »).

8.4 La méthode d'analyse et le pourcentage de récupération de contaminants devraient faire l'objet d'un examen de même que les méthodes d'échantillonnage utilisées (voir ci-dessous). Ceci dans le but de démontrer que des contaminants peuvent être récupérés de la surface de l'équipement et pour indiquer le degré de récupération de même que la régularité avec laquelle les contaminants sont récupérés. Ces mesures sont nécessaires avant qu'on ne puisse émettre quelques conclusions que ce soit à partir des résultats obtenus. Un résultat négatif peut également être attribuable à une mauvaise technique d'échantillonnage.

## **9.0 Échantillonnage, rinçage, échantillons de rinçage et détergents**

### **Échantillonnage :**

9.1 Il existe deux types d'échantillonnages jugés acceptables: l'échantillonnage direct de la surface (écouvillonnage) et l'échantillonnage indirect (utilisation de solutions de rinçage). L'idéal consiste généralement à associer les deux méthodes, particulièrement dans le cas où certaines pièces d'équipement ne sont pas assez accessibles pour permettre un échantillonnage direct des surfaces.

### **9.2 Échantillonnage direct des surfaces**

- (i) Les zones les plus difficiles à nettoyer et qui sont raisonnablement accessibles peuvent être évaluées au moyen de la méthode d'échantillonnage direct, ce qui permettra d'établir un niveau de contamination ou de résidus par aire de surface. De plus, les résidus qui sont « bien asséchés » ou sont insolubles peuvent être échantillonnés par élimination physique.

(ii) Il faut déterminer l'acceptabilité du matériel utilisé pour l'échantillonnage et du milieu d'échantillonnage. Le choix du matériel d'échantillonnage influera sur la capacité à récupérer un échantillon de façon précise. Il importe de veiller à ce que le milieu d'échantillonnage et le solvant (utilisé pour l'extraction du contaminant) soient adéquats et faciles d'utilisation.

### 9.3 Échantillons de rinçage

(i) Les échantillons de rinçage permettent d'échantillonner une grande surface de même que des systèmes inaccessibles ou des systèmes qui ne peuvent être démontés de routine. Il faut toutefois tenir compte du fait que le résidu ou le contaminant peut être insoluble ou dissimulé dans l'équipement.

(ii) Le résidu ou le contaminant doit pouvoir être détecté directement dans le solvant lorsqu'on utilise des échantillons de rinçage pour valider le procédé de nettoyage.

9.4 Des tests indirects comme des tests de conductivité et des test de TOC peuvent être d'une certaine utilité pour la surveillance de routine une fois qu'un procédé de nettoyage a été validé. Cela pourrait s'appliquer aux réacteurs, centrifugeuses ou aux tuyaux entre de grosses pièces d'équipement qui font l'objet d'un échantillonnage uniquement à l'aide de solutions de rinçage.

9.5 Si l'on utilise une méthode placebo pour valider le procédé de nettoyage, il faut alors l'utiliser de concert avec des échantillons de rinçage et/ou d'écouvillonnage. Il est difficile de garantir que le contaminant sera dispersé uniformément dans tout le système ou qu'il sera éliminé de la surface de l'équipement de façon uniforme. En outre, si le contaminant ou le résidu est formé de particules assez grosses, il peut ne pas être dispersé uniformément dans le placebo. Enfin, la puissance analytique de l'épreuve peut être grandement réduite si le contaminant est dilué.

9.6 Il importe de procéder à une inspection visuelle en plus d'effectuer des analyses afin de s'assurer que le procédé est acceptable.

### **Détergents :**

9.7 Lorsqu'on utilise des détergents pour le nettoyage, leur composition devrait être connue de l'utilisateur et leur élimination démontrée. Le fabricant doit s'assurer que le fournisseur du détergent l'avise de tout changement concernant la formulation du détergent.

9.8 Les détergents devraient être facilement éliminés étant utilisés pour faciliter le nettoyage. Des limites acceptables devraient être établies pour les résidus de détergent après le nettoyage. La possibilité que des produits de dégradation des détergents soient présents devrait également être envisagée lorsqu'on valide les méthodes de nettoyage.

### **Dernier rinçage :**

9.9 Lors de la fabrication de produits stériles, l'eau pour injection devrait être utilisée lors du dernier rinçage de l'équipement venant en contact direct avec le produit.

9.10 Dans le cas de produits non-stériles et de produits stériles pour usage ophtalmique, l'utilisation d'eau purifiée lors du dernier rinçage est jugée acceptable pour l'équipement venant en contact direct avec le produit.

Note : À cause des concentrations variables de résidus organiques et inorganiques de même que de chlore dans l'eau du robinet, celle-ci ne devrait pas être utilisée pour le dernier rinçage de tout équipement venant en contact direct avec des produits.

## 10.0 Établissement de limites

10.1 Les raisons invoquées par le fabricant pour choisir les limites de résidus de produits doivent être logiques et tenir compte des produits en cause et de leur dose thérapeutique. Les limites doivent être pratiques, accessibles et vérifiables.

10.2 Lorsqu'on établit les limites de résidus, il n'est pas nécessairement indiqué de se concentrer seulement sur le réactif principal, car les sous-produits/variations chimiques (produits de décomposition active) peuvent être plus difficiles à éliminer. Dans certaines circonstances, il faut effectuer une chromatographie en couche mince en plus des analyses chimiques.

10.3 Différentes approches pour fixer des limites peuvent être retenues:

- (1) adopter pour tous les produits des méthodes de validation des procédés de nettoyage spécifiques au produit;
- (2) regrouper les produits par famille et choisir le produit de pire éventualité;
- (3) regrouper les produits selon les propriétés (p. ex., solubilité, teneur, toxicité ou ingrédients de formulation connus qui sont difficile à nettoyer);
- (4) autoriser seulement une certaine proportion de contamination du produit précédent;
- (5) définir des facteurs de sécurité différents pour différentes formes posologiques.

10.4 La contamination par des résidus de produits doit répondre à des critères définis, par exemple le plus rigoureux parmi les suivants (i, ii, iii):

(i) pas plus de 0,1 % de la dose thérapeutique normale de tout produit ne peut être présent dans la dose quotidienne maximale du produit suivant;

(ii) pas plus de 10 ppm de tout produit ne peut être présent dans un autre produit;

(iii) aucune quantité de résidu ne doit être visible sur l'équipement une fois que le nettoyage a été effectué. Des études par ajouts dosés doivent déterminer la concentration à laquelle la plupart des ingrédients actifs sont visibles.

(iv) en ce qui concerne certains produits hautement sensibilisants ou très puissants (c'est-à-dire des pénicillines, céphalosporines ou stéroïdes puissants et cytotoxiques), les limites doivent être inférieures au seuil de détection des meilleures méthodes d'analyse existantes. En pratique, cela peut vouloir dire qu'il faut utiliser des installations dédiées à ces produits.

## 11.0 Système de contrôle / Re-validation

11.1 Un système de contrôle de changement est en place pour s'assurer que tous les changements qui pourraient affectés le procédé de nettoyage sont évalués et documentés. Les changements importants devraient être évalués et l'autorisation du changement proposé écrit doit suivre la procédure du contrôle du changement. Des changements mineurs ou les changements n'ayant aucun impact direct sur la qualité du produit semi-fini ou fini devraient être traités par le système de documentation. La revue devrait inclure la considération de la re-validation du procédé de nettoyage.

11.2 Les changements, qui requièrent une évaluation et potentiellement une re-validation, incluent mais ne se limitent pas aux:

- changements du procédé de nettoyage,
- changements des sources de matières premières,
- changements de la formulation et/ou du procédés des produits,
- nouveaux produits,
- changements de la formulation des détergents,
- nouveaux détergents,
- modifications d'équipement.

11.3 Le procédé de nettoyage devrait être réévalué à intervalles définis, et être re-validé au besoin. Des méthodes manuelles devraient être réévaluées à intervalles plus fréquents que des systèmes de nettoyage sur place («CIP »).

## 12.0 Références

1. FDA, Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, 1993.
2. Pharmaceutical Inspection Convention, Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation and Cleaning Validation, 2004.