



La validation nettoyage et les produits biotechnologiques

par Camille LANDRIEU (camille.landrieu@aktehom.com), consultant senior chez Aktehom, cabinet de conseil et d'expertise spécialiste de la pharmaceutique et des biotechnologies

Publié en 2010 par la Parenteral Drug Association, le Technical Report n°49 « Points to consider for Biotechnology Cleaning Validation » apporte un éclairage sur la maîtrise des procédés de nettoyage des produits issus des biotechnologies.

Ce guide permet de mettre en exergue les spécificités de ces produits dans le cadre de la validation des procédés de nettoyage, tout en intégrant les approches conceptualisées dans les ICH Q8(R2), Q9 et Q10 et, plus récemment dans l'ICH Q11 pour la « drug substance ». La déclinaison des approches ICH nécessite l'implémentation d'une démarche continue sur le procédé lui-même, et son contrôle par la caractérisation du procédé de nettoyage et la mise en place d'un monitoring post validation, mais également sa vérification pendant tout le cycle de vie du produit.

Il s'inscrit également en droite ligne de la Guidance for Industry « Process Validation » publiée en janvier 2011 par la FDA. Par analogie aux procédés de fabrication, la validation des procédés de nettoyage peut être abordée selon les trois étapes formulées par la FDA : Process Design, Process Qualification et Continued Process Verification.

Process Design : de la conception à la mise en œuvre industrielle

Etape fondamentale de conception du procédé de nettoyage, la phase de Process Design vise à caractériser le procédé de nettoyage et capitaliser la connaissance supportive à sa mise en exploitation. La caractérisation est basée sur la compréhension de l'influence des paramètres des procédés de nettoyage (tels que les concentrations en agent de nettoyage, modes d'action, temps de contact et températures) sur la qualité des produits fabriqués. Les impacts sur les produits se traduisent en termes de contamination croisée (présence de résidus de produits issus de fabrications antérieures ou des agents de nettoyage) ou contamination microbiologique. Cette approche reprend les fondamentaux du Quality by Design, qui visent à identifier les paramètres critiques du procédé (CPP) et leur impact sur les attributs qualité critiques du produit (CQA) permettant d'aboutir, par un plan d'expériences approprié, à l'établissement d'un design space pour l'exploitation du procédé de nettoyage.

En pratique, les tests sont menés sur des coupons de matériaux représentatifs des installations, souillés avec des produits eux-mêmes représentatifs. Le guide propose notamment des exemples de classification et de regroupement des produits biotechnologiques et d'équipements. L'approche par plan d'expériences est conseillée pour une ré-exploitation plus complète de la connaissance et une flexibilité de mise en œuvre.

Lors de la définition des paramètres, il est intéressant de prendre en considération les caractéristiques communes des produits, notamment pour le choix des températures et des agents de nettoyage. Une température élevée aura certes tendance à les dénaturer, mais pourra

également diminuer leur solubilité et augmenter leur adhésion sur les surfaces. Le choix d'un pré-lavage à froid pourra être privilégié en fonction des caractéristiques physicochimiques des produits. A chaque étape, le procédé mis en œuvre devra alors respecter des conditions de température favorisant la solubilisation des produits dans les fluides de nettoyage. Le choix de l'agent de nettoyage sera déterminé en fonction des caractéristiques physicochimiques des produits pour définir le mode d'action qui permette leur élimination (aptitude à la solubilisation, l'émulsification, la chélation, l'hydrolyse, l'oxydation...). Plus spécifiquement pour les protéines, outre la solubilisation, des propriétés dénaturantes (hydrolyse, oxydation) seront recherchées pour les dégrader en résidus dénués d'activité ou de toxicité parasites.

Bien que le procédé de nettoyage soit souvent dépendant de l'équipement à nettoyer, cette démarche peut être menée en grande partie en conception et permet un transfert à l'échelle industrielle facilité et focalisé sur la déclinaison opérationnelle du procédé développé. Dans le cadre du transfert à l'échelle industrielle, la déclinaison des paramètres procédé en paramètres système est une étape clef pour la maîtrise des procédés. Une attention particulière doit être portée sur les parties non visibles des équipements (par exemple, tuyauterie) dans lesquelles il convient de justifier d'un régime d'écoulement adapté au nettoyage.

L'étape de Process Design doit permettre d'établir une base de connaissance ré-exploitable pour les procédés de nettoyage futurs. Pour ce faire, une description aboutie des procédés intégrant les réels paramètres procédés (indépendants du système) et leur déclinaison technologique (dépendant du système) est à formaliser. Dans le cadre du développement des cycles, l'étape de séchage de l'équipement peut jouer un rôle crucial dans la maîtrise de la biocontamination, mais a pourtant été oubliée dans le Technical Report de PDA. Il est vrai que, dans le cas de systèmes stérilisés immédiatement en fin de nettoyage, l'aspect sec de l'équipement impacte peu la maîtrise de la biocontamination ; cependant, les contraintes d'exploitation peuvent nécessiter de prendre en compte des temps de rétention propre allant jusqu'à plusieurs jours. Dans ce cas précis, la phase de séchage s'avère incontournable et conditionne la maîtrise de la qualité microbiologique de l'équipement.

Process Qualification : de la détermination des critères à la validation

Etape équivalente à la validation de procédé, l'étape de Process Qualification consiste à vérifier l'efficacité et la reproductibilité des procédés de nettoyage. Elle débute une fois la définition des cycles à l'échelle industrielle finalisée. La stratégie de vérification doit être basée sur des outils d'analyses de risque et comporter les composantes de maîtrise du procédé et de ses attendus produit. Pour la vérification de l'atteinte des cibles produits, la pondération des risques et leur exploitation doit prendre en compte la typologie de produit et la complexité

du système nettoyé, dans le respect du design space prédéfini et des contraintes d'exploitation (temps de rétention propre et sale, chronogramme de production...) Une minimisation du nombre d'essais peut être réalisée par des approches de regroupement par familles de produits et/ou systèmes. Le nombre d'essais peut être variable mais doit démontrer la robustesse du procédé de nettoyage. Une approche « worst case » prenant en compte les caractéristiques physico-chimiques des produits peut permettre une optimisation des essais pour la validation du nettoyage en couvrant l'intégralité du périmètre produits correspondant à un ou plusieurs procédés de fabrication.

En pré-requis à l'exercice de Process Qualification, les étapes classiques de validation des méthodes analytiques, définition et validation des méthodes de prélèvement sont mises en œuvre. Le PDA offre sur ces deux points des éclairages de mise en œuvre des validations très opérationnels, à savoir une déclinaison pratique de mise en œuvre d'un essai de taux de recouvrement par eaux de rinçage, la mise en exergue de la non nécessité de validation des taux de recouvrement par conductivité, la mesure de biocharge et de la teneur en endotoxines et la justification de la non réalisation du test de spécificité évoqué dans l'ICH Q2(R1) lors de la validation de la méthode COT.

L'utilisation de traceurs représentatifs de la souillure visée (par exemples : protéine, agent de nettoyage...) mais également des produits de dégradation (résidus) générés par le nettoyage est recommandée. Ces produits de dégradation peuvent en effet avoir des impacts sur le patient. Dans ce contexte, l'emploi de méthodes dites non spécifiques comme le Carbone organique Total (COT) ou la mesure de conductivité est mis en avant pour leur capacité à détecter les produits natifs mais également les résidus de dégradation de ces produits suite au nettoyage. L'emploi de méthodes non spécifiques se justifie pleinement par le manque de sensibilité et la difficulté de mise en œuvre de techniques analytiques de dosage des produits issus des biotechnologies.

Les trois méthodes classiques de calcul des critères sont toujours exploitables pour la définition du seuil de contamination acceptable (MACO). Plusieurs approches sont possibles, basées sur la dose thérapeutique ou la toxicité des produits, mais également l'approche empirique « 10 ppm de A dans B », les résultats de la méthode la plus restrictive étant retenus. Le critère établi devra être corrélé avec les méthodes analytiques et méthodes de prélèvement associées.

Une distinction d'approche est possible selon que le procédé considéré relève de la fabrication du vrac ou de sa mise sous forme. La prise en compte de la totalité du train d'équipements prend tout son sens sur les étapes de fin de procédé (formulation, remplissage...) pour déterminer le niveau de contamination acceptable de façon globale. Elle reste la plupart du temps peu exploitable dans le cadre des procédés au stade vrac. Basée sur un rationnel scientifique, la notion de procédé « autonettoyant » peut ainsi être mise en avant pour justifier de

critères moins sévères sur les étapes upstream de production qu'aux étapes de purification (downstream). Une flexibilité sur les critères de biocontamination peut ainsi être justifiée par la présence d'étapes aval de réduction de la biocharge (par exemple, chromatographie, filtration stérilisante, nanofiltration...). De la même manière, des critères plus ou moins sévères pourront être appliqués en fonction de la capacité du procédé post nettoyage à réduire la biocharge ; les niveaux de contaminations résiduelles post nettoyage d'un équipement sanitisé pourront être plus drastiques que ceux d'un équipement stérilisé.

Enfin, les notions d'équipements dédiés ou en contact indirect apparaissent généralement avec les équipements de purification des étapes de downstream (colonne de chromatographie, système d'ultrafiltration...) afin de minimiser les risques de contamination croisée. Des exemples sont fournis au cas par cas, selon les spécificités matières des membranes ou gels utilisés qui ont leur propre procédé de nettoyage ou par le contact non direct du produit sur ces surfaces (Lyophilisateur).

L'une des forces de ces recommandations est qu'elles peuvent permettre une rationalisation du risque par une argumentation scientifique et aboutir à une pondération de gravité et de probabilité basée sur la connaissance. Une situation de risque de cross contamination sera par exemple d'autant plus probable qu'un milieu est propice au développement microbiologique et d'autant plus grave qu'elle se situe en fin de procédé. A chaque étape, le niveau de maîtrise du procédé peut ainsi être en lien avec le niveau de risque associé.

Continued Process Verification : la preuve de la maîtrise du procédé

Dans le prolongement de l'étape de Process Qualification, l'étape de Continued Process Verification vise à garantir la maîtrise continue du procédé durant l'exploitation. Evaluée selon le risque, la stratégie de suivi s'appuie sur les rationnels de caractérisation et les résultats de Process Qualification en vue de l'établissement d'un programme de suivi paramétrique et de vérification périodique d'efficacité des procédés de nettoyage. La mise en place de cartes de contrôle, d'outils statistiques ou d'analyses de tendance basés sur les résultats de suivi, permet l'anticipation et la gestion des dérives selon un processus d'amélioration continue.

Etant donné la place toujours plus importante prise par les produits biotechnologiques, ce guide devrait rapidement trouver écho chez les industriels de la santé. Autrefois classifiés dans les procédés « support » ou « auxiliaire », les procédés de nettoyage souffraient à tort d'un statut « secondaire » ou « non prioritaire » lors de déploiement de maîtrise d'ouvrage. La spécificité des produits biotechnologiques se caractérisant notamment par une matrice complexe difficilement caractérisables en totalité, l'indispensable maîtrise des procédés de nettoyage comme un pré-requis à toute fabrication se place en miroir de celle du procédé de fabrication.

La prise en compte progressive des mécanismes fondamentaux et l'approche de la validation des procédés de nettoyage par la gestion du risque est en marche...