

## NETTOYAGE

# Prise en compte du DHT dans l'approche pire-cas en validation des procédés de nettoyage

Par DAVID UGOLINI, UPS Consultants Teranga Groupe

Lors de la production pharmaceutique, les BPF demandent de prendre en compte l'influence du temps écoulé entre la fin d'une production et le début du nettoyage, que l'on désigne en général par le terme DHT. Celui-ci peut notamment susciter une modification de la nature du résidu à la surface des équipements, et de subséquents changements de nettoyabilité.

Dans le cadre d'une production pharmaceutique, l'annexe 15 des BPF demande de prendre en compte l'influence du temps écoulé entre la fin d'une fabrication et le début du nettoyage : « 10.8 L'influence du temps écoulé entre la fabrication et le nettoyage[...] doit être prise en compte pour définir la durée maximale de l'état sale[...] dans le procédé de nettoyage. » Cette durée est communément désignée par le sigle DHT (*dirty holding time*). Ainsi une durée maximale de cet « état sale » avant le nettoyage doit être définie et servir de base en validation.

Le risque identifié en DHT, outre la prolifération microbologique, concerne la modification potentielle de la nature du résidu sur les surfaces des équipements, avec pour conséquence un changement de la nettoyabilité du produit que l'on souhaite éliminer. Cet effet doit être évalué vis-à-vis du procédé de nettoyage en vigueur, qui doit être robuste et rester efficient dans tous les cas rencontrés en production. Devant ce constat, des questions reviennent régulièrement concernant le DHT en validation des procédés de nettoyage : faut-il définir un produit pire-cas qui soit spécifique au DHT ? Comment tenir



© Gerhardt Robert

compte du DHT dans l'approche pire-cas en validation des procédés de nettoyage ? Dans le présent article, nous allons présenter une approche possible pour prendre en compte cette durée « état sale » et évaluer l'influence potentielle sur le résultat final du nettoyage du produit.

## Quelques rappels sur l'approche pire-cas en validation nettoyage

Lors d'une publication précédente (*Salles Propres* n° 135, juin-juillet 2022, « L'approche pire-cas en validation des procédés de nettoyage selon l'annexe 15 des BPF »), nous

avons passé en revue les attentes de l'annexe 15 des BPF pour une approche « pire-cas » en validation des procédés de nettoyage et développé différentes voies pour mener cette analyse de risque.

Les quatre critères devant servir de base pour la définition d'un produit pire-cas sont la solubilité, la nettoyabilité, la toxicité et l'activité (thérapeutique). L'utilisation de tables de cotation pour chacun d'eux permet de calculer un « score de criticité » (**figure 1**) et ainsi de classer les produits. Il a été relevé dans l'article que ces quatre critères n'ont pas la même influence sur le résultat final d'un nettoyage.

Une approche possible pour tenir compte de cet effet est d'introduire une pondération dans le calcul du score de criticité.

Ainsi les critères ayant une influence sur le résultat final du nettoyage se verront attribuer une pondération plus ou moins forte tandis que les critères sans influence n'auront pas de pondération (paramètre fixé à la valeur 1).

### Contextualisation du pire-cas vis-à-vis du DHT

Si l'on considère l'influence relative sur le résultat d'un nettoyage des quatre critères utilisés dans l'approche pire-cas (figure 2) :

- les critères toxicité et activité n'ont aucune influence ;
- les critères solubilité et nettoyabilité ont un rôle qui peut être plus ou moins important.

#### Solubilité

Considérant la solubilité des ingrédients, on peut estimer en première approche qu'elle influe fortement sur le résultat final d'un nettoyage. Cependant cette affirmation doit être modérée si l'on tient compte de la forme galénique du produit ; en effet celle-ci sert notamment à compenser la faible solubilité des ingrédients. Par exemple, une solution hydroalcoolique formulée avec un actif insoluble dans l'eau (mais solubilisé dans l'alcool) ne présente *a priori* aucune difficulté de nettoyage : la forme galénique compense la faible solubilité.

#### Nettoyabilité

Considérant la nettoyabilité, elle est liée à la forme galénique du produit : poudres compactées ou non, solutions hydroalcooliques,

émulsions, pommades, crèmes... Le résultat final du nettoyage est très fortement corrélé à cette formulation. Par exemple, une pommade formulée avec des matières grasses sera beaucoup plus difficile à nettoyer qu'une solution aqueuse formulée avec des ingrédients solubles. Nous avons donc ici une justification de l'importance relative des critères solubilité et nettoyabilité sur le résultat final d'un nettoyage. Cette influence sera prise en compte dans le score de criticité *via* le paramètre de pondération qui sera ajusté en conséquence sur chaque critère (tableau A).

#### Que se passe-t-il si on prend en compte le DHT ?

Une augmentation de la durée de « l'état sale » peut entraîner une modification de la nature du résidu qui est présent en fine couche sur la surface des équipements. Sous certaines conditions le DHT conduit à une dégradation de la forme galénique du produit et donc peut modifier le critère de nettoyabilité défini initialement. Il en résulte que le DHT peut avoir un impact sur l'approche pire-cas en validation du nettoyage.

#### Quelques exemples de variabilité de la nettoyabilité en DHT

Si pour les formes solides, l'augmentation d'une durée de l'état sale ne conduit *a priori* à aucune modification de la nettoyabilité, ou bien à un niveau négligeable, le DHT peut avoir un effet très sensible sur certaines autres formes galéniques avec une modification importante de la nature du résidu à nettoyer. Nous allons illustrer ce phénomène par quelques exemples non exhaustifs. →

### 1 Score de criticité

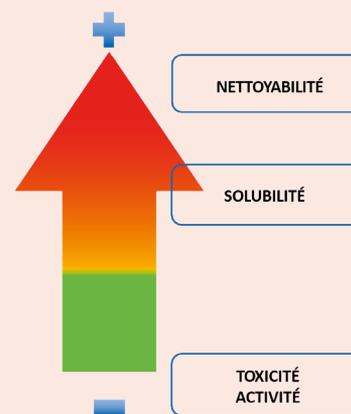
$$\text{Score de criticité} = \underbrace{\text{cotation} \times \text{pondération}}_{\text{critère solubilité}} + \underbrace{\text{cotation} \times \text{pondération}}_{\text{critère nettoyabilité}} + \underbrace{\text{cotation} \times \text{pondération}}_{\text{critère toxicité}} + \underbrace{\text{cotation} \times \text{pondération}}_{\text{critère activité}}$$

### A Pondération des critères vis-à-vis du résultat final du nettoyage

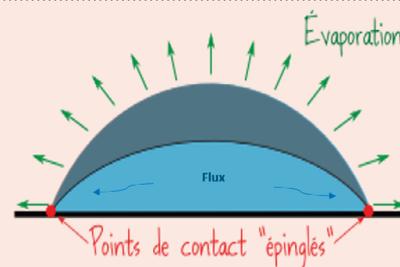
| Critère       | Importance | Pondération         |
|---------------|------------|---------------------|
| Nettoyabilité | Haute      | Pondération forte   |
| Solubilité    | Moyenne    | Pondération moyenne |
| Toxicité      | Basse      | Pas de pondération  |
| Activité      | Basse      | Pas de pondération  |

La pondération de chacun des paramètres est justifiée en fonction de son influence vis-à-vis du nettoyage.

### 2 Influence des critères



### 3 Évaporation d'une goutte liquide



L'évaporation d'une goutte liquide n'est jamais homogène et conduit à un résidu annulaire.

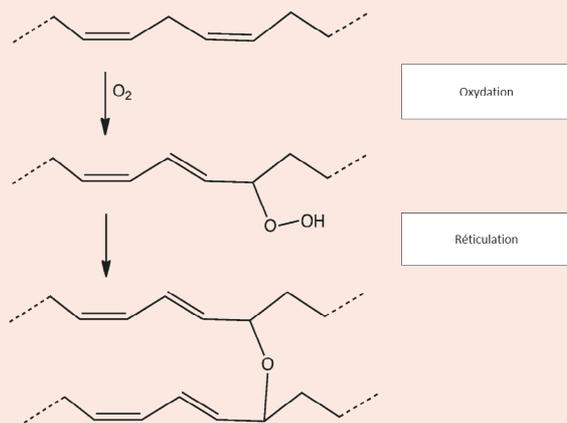
## NETTOYAGE

### 4 Modification de nature d'un résidu

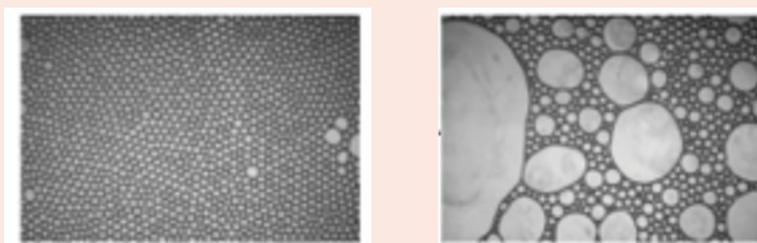


Nous avons ici l'exemple de la modification de la nature d'un résidu, qui avec l'augmentation du DHT passe d'un état de solution hydroalcoolique à un état de résidu annulaire solide non soluble dans l'eau.

### 5 Mécanisme de la siccation



### 6 Coalescence



Elle consiste en un regroupement de fines gouttelettes en gouttes plus grosses.

### → Cas des solutions hydroalcooliques

Ces solutions se distinguent par la présence d'alcool dans la formulation servant à solubiliser des ingrédients insolubles dans l'eau. Cette forme galénique ne présente généralement aucune difficulté de nettoyage initial.

En DHT une évaporation peut cependant se mettre en place. Il s'agit d'un phénomène complexe et la vitesse correspondante est multifactorielle. Elle dépend notamment de la température (équipements chauds à l'issue d'une fabrication...), de la présence d'un flux d'air sur la surface (soufflage, balayage gazeux...), de la pression atmosphérique (sous vide, sous pression), etc.

La couche d'évaporation d'une goutte liquide n'est pas homogène : à cause de la rugosité de la surface et donc de la présence de « points de contact épinglés », le volume d'eau qui s'évapore à chaque instant n'a pas la forme d'une calotte sphérique uniforme (en grisé dans la **figure 3**). La conséquence est l'apparition d'un flux de liquide du centre vers l'extérieur de la goutte (en bleu).

Les pressions de vapeurs individuelles des composants font que l'alcool s'évaporera en premier, avec pour conséquence de précipiter les ingrédients insolubles dans la phase aqueuse restante sur la surface de l'équipement. Le flux de liquide au sein de la goutte (**figure 4**) entraîne alors ce précipité vers l'extérieur où il va se concentrer pour au final conduire à un dépôt résiduel annulaire composé des ingrédients insolubles dans l'eau, qui ont été précipités lors de l'évaporation. C'est l'effet « tache de café ».

### Cas des pommades

Les pommades sont des produits formulés sans eau. Leur base est composée notamment d'huiles grasses qui peuvent être de diverses origines (végétale, synthétique, animale...). Ces huiles sont caractérisées chimiquement par différents paramètres : ainsi le nombre d'insaturations (doubles liaisons chimiques) est représenté par l'indice d'iode. Ces insaturations peuvent réagir très lentement avec l'oxygène de l'air dans une réaction chimique appelée siccation (**figure 5**). Il s'agit d'un mécanisme complexe d'oxydation radicalaire conduisant à une réticulation et un durcissement de l'huile jusqu'à sa solidification.

La siccation entraîne un « séchage » de la pommade jusqu'à obtention d'un solide. On peut observer visuellement ce phénomène, par exemple au niveau des bouchons des contenants des pommades qui ont été exposés un certain temps à l'air libre. Certains paramètres sont propices à ce phénomène : l'exposition à la lumière, un indice d'alcool élevé... Cette réaction chimique est également catalysée en présence de métaux : la présence d'oxydes métalliques fréquemment rencontrés dans les formulations (oxyde de zinc, oxyde de titane, oxyde de bismuth...) favorise la réticulation et le durcissement des pommades.

Ce phénomène est subtil et très sensible aux conditions initiales. Ainsi, en fonction de l'origine de la matière première, il peut arriver qu'une huile présente un indice d'iode légèrement différent d'un fabricant à l'autre. Un indice non nul peut suffire à initier la siccation et conduire à l'apparition d'un résidu sec.

Dans cet exemple, l'augmentation du DHT autorise l'initiation et le déroulement d'une réaction chimique complexe d'oxydation qui transforme la structure d'une huile d'un état liquide à un état solide. Ainsi la nature du résidu de pommade est modifiée dans le temps avec un changement de la nettoyabilité correspondante. En fonction de l'état de surface de l'équipement, ce résidu solide peut présenter une accroche plus ou moins importante lors du nettoyage.

#### Cas des émulsions

Les émulsions sont des milieux hétérogènes de deux liquides non

miscibles : une phase dispersée en fine gouttelettes dans un autre liquide dispersant. Elles permettent d'utiliser en solution des matières de solubilités opposées (lipophile/hydrophile). La stabilisation du système est obtenue entre autres par l'emploi d'émulsifiants (typiquement des surfactants et/ou agents de viscosité). Une émulsion peut se rompre de plusieurs manières :

- la coalescence correspond à un rassemblement des gouttelettes dispersées en globules de plus en plus gros pouvant conduire jusqu'à la séparation complète des deux phases (**figure 6**) ;

- la sédimentation peut compléter ce phénomène de coalescence et correspond au rassemblement de tous les globules à la surface ou bien au fond du liquide dispersant.

La vitesse de sédimentation est régie par l'équation de Stokes : une émulsion est stabilisée en augmentant la viscosité, en diminuant le rayon des gouttelettes et en choisissant des liquides de densités les plus proches possible. Loi de Stokes :

$$V = \frac{2r^2 g(D_1 - D_2)}{9\eta}$$

V : vitesse de sédimentation (m/s)

r : rayon des gouttelettes (m)

$\eta$  : viscosité ( $m^2/s$ )

D : densité du liquide

g : accélération de la pesanteur ( $9,81 m/s^2$ )

Ainsi, en fonction des considérations de stabilité présentées précédemment, certaines émulsions peuvent présenter en DHT un phénomène de coalescence/sédimentation et conduire à un déphasage de la formule avec apparition d'une phase grasse séparée (non émulsionnée) qui présente une nettoyabilité plus défavorable. →

## NETTOYAGE

### → Autres exemples

Toute forme galénique peut potentiellement être impactée par le DHT. Chaque cas devrait être évalué individuellement par retour d'expérience ou par des essais en laboratoire :

- les solutions aqueuses (sirops...) sont également soumises au phénomène d'évaporation, pouvant entraîner un phénomène de cristallisation avec formation de cristaux présentant une « accroche » sur les matériaux poreux et qui peuvent être difficiles à resolubiliser lors du nettoyage ;
- les solutions sous forme de suspensions peuvent présenter dans le temps un phénomène de sédimentation avec dépôts d'ingrédients solides insolubles dans l'eau, qui peuvent être difficiles à éliminer au cours du nettoyage ;
- certaines formes solides peuvent être sensibles à l'humidité et adsorber de l'eau ;
- etc.

### Prise en compte du DHT dans l'approche pire-cas

Nous venons de voir qu'en DHT, les formes galéniques des produits peuvent varier et entraîner une modification de la nature du résidu à nettoyer : la formulation ne compense plus la faible solubilité. En conséquence, dans l'approche pire-cas, la nettoyabilité est variable selon les cas et l'importance relative de la solubilité est modifiée. Il convient d'en tenir compte en validation. Cet effet du DHT peut être intégré dans l'analyse de risque pire-cas pour chacun des produits : ajustement de la nettoyabilité réelle en fonction du DHT et augmentation de l'importance relative de la solubilité en ajustant la pondération (figure 7).

Cette prise en compte du DHT dans l'approche pire-cas doit résulter d'une analyse fine des conditions opératoires et nécessite une connaissance approfondie des produits et de leurs propriétés.

Par exemple :

- pour un DHT court, la nettoyabilité d'une solution hydroalcoolique va s'effondrer beaucoup plus rapidement que pour les autres formes présentes sur le train d'équipement (sirops, suspension, émulsion H/E) : le phénomène d'évaporation alcoolique se mettra en place le premier et la forme galénique hydroalcoolique devient critique. Pour un DHT plus long, le phénomène de coalescence a le temps de s'initier et la forme galénique émulsion devient la plus critique vis-à-vis du nettoyage ;
- pour une pommade, il faut impérativement un DHT long pour la siccativité qui a une cinétique très lente. Cependant, en fonction du fournisseur de l'huile, l'indice d'iode peut être nul (non détecté analytiquement) sans apparition possible de ce phénomène ou bien

non nul (détecté analytiquement mais conforme à l'essai limite de la monographie) avec possibilité d'observer la solidification de la pommade ;

- *a priori* les formes sèches sont peu sensibles au DHT, cependant dans certaines conditions les poudres hygroscopiques peuvent se charger en eau et voir ainsi la nettoyabilité modifiée (poudre collante, soufflage problématique...).

Lorsque l'on tient compte du DHT, le pire-cas nettoyabilité/solubilité n'est pas toujours là où on le pense !

### Conclusion

La prise en compte du temps écoulé entre la fin d'une fabrication et le début du nettoyage dans le cadre de la validation des nettoyages est une exigence des BPF. Nous avons vu par l'exemple que le DHT peut entraîner la modification de la nature du résidu nettoyé et avoir des conséquences sur la nettoyabilité finale du produit. Les mécanismes de modification de la forme galénique initiale au

cours du temps sont multiples et les conditions doivent être analysées finement. Certaines formes galéniques faciles à nettoyer peuvent devenir problématiques en DHT, en fonction des conditions opératoires (température, flux d'air/soufflage, lumière, présence de certains éléments catalyseurs...).

En conséquence, il convient bien de considérer le DHT dans l'approche pire-cas de la validation. Une possibilité est de le prendre en compte dans le calcul du score de criticité en ajustant la pondération de la solubilité ainsi que la nettoyabilité réelle du produit en fonction des conditions de production. L'attribution des valeurs de pondération ainsi que la cotation du critère nettoyabilité peuvent être un véritable défi. Le comportement de la forme galénique du produit en fonction du temps peut être très difficile à anticiper tant les paramètres influents sont multiples et les voies physico-chimiques de la transformation diverses. C'est pour cela qu'une connaissance fine des produits et des procédés est indispensable. Cela tient en premier lieu à un retour de l'expérience terrain, qui peut être complété par des essais au laboratoire. Comme toujours en validation il faut savoir observer et se poser les bonnes questions.

Enfin on rappelle que le présent article traite uniquement l'aspect chimique dans l'approche pire-cas et le DHT. Il conviendra également de prendre en compte les risques microbiologiques, notamment la prolifération qui dépend de divers facteurs (travail en voie sèche/humide, présence d'un conservateur dans la formule, activité en eau des ingrédients, températures dans les étapes du procédé...). ■

### 7 Prise en compte du DHT

