

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université Akli Mohand Oulhadj - Bouira -
Institut de Technologie



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة أكلي محمد أولحاج
- البويرة -
معهد التكنولوجيا

Département Génie de Procédés

Rapport de soutenance

En vue de l'obtention du diplôme

de Licence professionnalisant en :

Génie Chimique

Thème :

**Validation d'un procédé de nettoyage dans l'industrie
pharmaceutique**

Réalisé par :

HAMOUN Khaled

Encadré par :

Mme BENHAMMADA Malika

MAB en génie pharmaceutique

Tuteur de l'entreprise :

Mr TALBI Mohamed

SAIDAL CHERCHELL.

Année Universitaire : 2018/2019

Remerciements

Avant tout, je remercie le Bon Dieu tout puissant soit loué et honoré, pour sa sécurité, sa contribution et sa miséricorde qu'il nous a donné la force et de nous avoir permis d'arriver à ce stade-là durant la réalisation de ce modeste travail, et pour tout ce qu'il a fait pour nous durant toute notre vie.

J'exprime mes profondes gratitudes à tous les enseignants qui m'ont enseigné, durant mon cursus universitaire.

Je tiens à remercier Mr TALBI Mohamed et Mr BAHO et Mme IBTISEM pour leur orientation et leur confiance au sein de la société SAIDAL (et tout les personnels de l'unité CHERHCELL).

Je remercie les plus sincères à mon promotrice Mme M. BENHAMMADA pour m'avoir guidée et encouragée durant ce travail et pour aide apportée à mon travail.

Je remercie vivement les membres jury pour l'honneur qu'ils j'ai fait en acceptant d'être examinatrice de mon mémoire, qu'ils trouvent ici l'expression de mon haute considération.

A mes parents qui voient aujourd'hui leurs efforts et leurs sacrifices couronnés par ce mémoire. Ils ont veillé à mon éducation avec amour et affection.

A chère Maman pour avoir su me motiver, me faire arrêter de réviser quand ce n'était plus nécessaire et pour m'avoir appris à apprendre depuis le collège.

A mes amis MOSTAPHA, BELKACEM, NESRO, BRAHIM, malgré c'est la dernière année avec vous mais notre amitié dure pour toujours.

Et encore merci.

Abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

CCM : Chromatographie sur Couche Mince.

CMC : Concentration Micellaire Critique.

CPG : Chromatographie Phase Gazeuse.

FDA : Food And Drug Administration.

GMP : Good Manufacturing Practics.

HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance.

IM : Intra Musculaire.

IV : Intra Veineuse.

LOD : Limite de Détection.

LOQ : Limite de Quantification.

NEP : Nettoyage En Place.

OMS : Organisation Mondiale de Santé.

PCA : Pharmacie Centrale Algérienne.

PA : Principe Actif.

SC : Sous Cutanée.

SNIC : Société Nationale Des Industries Chimiques.

TOC : Carbone Organique Total.

UFC : Unité Formant Colonie.

Table des matières

Abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction	1
---------------------------	----------

CHAPITRE I : Présentation et organisation du groupe SAIDAL

I.1. Historique.....	2
I.2. Présentation du groupe SAIDAL	2
I.3. SAIDAL CHERCHELL	3

CHAPITRE II : Contaminations dans l'industrie pharmaceutique

II.1 Définition du médicament et aspect réglementaire.....	4
II.1.1 Composition d'un médicament	4
II.1.2 Mise en forme d'un médicament.....	5
II.1.1 Les différentes formes pharmaceutiques	5
II.2 Les bonnes pratiques de fabrication.....	6
II.3 Contrôle Qualité (CQ).....	6
II.3.1 Contrôles physico-chimiques	6
II.3.2 Contrôles microbiologiques.....	6
II.4 Contamination.....	7
II.4.1 Origines et sources de la contamination.....	7
II.4.1.1 Les personnes	7
II.4.1.2 Les emballages	7
II.4.1.3 Le matériel de production.....	7
II.4.1.4 Les fluides du procès	7
II.4.1.5 L'environnement	8
II.4.2 Types de contamination.....	8
II.4.2.1 La contamination particulière.....	8
II.4.2.2 La contamination microbienne	8
II.4.2.3 La contamination chimique	9

II.5	Moyen de lutte : le nettoyage	9
II.5.1	Les méthodes de nettoyage.....	10
II.5.1.1	Le nettoyage manuel	10
II.5.1.2	Le nettoyage semi-automatique.....	10
II.5.1.3	Le nettoyage automatique.....	11
II.5.2	Les paramètres influençant le nettoyage	11
II.5.3	Mécanisme du nettoyage	12
II.5.3.1	Le mouillage.....	13
II.5.3.2	Le déplacement de la salissure	13
II.5.3.3	Le mécanisme d'anti-réexposition	14
II.5.3.4	La tension de surface	14
II.5.4	Désinfection	14
II.5.5	Technologies de nettoyage et de la désinfection	16
II.5.5.1	Rinçage.....	16
II.5.5.2	Nettoyage.....	17

CHAPITRE III : Validation des procédés de nettoyage

III.1	Contexte réglementaire	19
III.2	Pré requis a la validation de nettoyage	20
III.3	Objectifs de la validation du nettoyage	20
III.4	Stratégies adoptées a la validation du nettoyage	22
III.5	Les méthodes de prélèvements.....	23
III.6	Méthodes d'analyse	26
III.6.1	Analyse physicochimique	26
III.6.2	Analyses micro biologiques.....	27
III.6.3	Validation des méthodes d'analyse.....	28

CHAPITRE IV : Matériel et méthode

IV.1	Matériels	31
IV.2	Méthodes de nettoyage	32
IV.2.1	Bain , Pièces démontées, petit matériel, Cuve de solution	32
IV.2.2	Mélangeur +sécheur +calibreur	33
IV.3	Les méthodes de prélèvements	34
IV.4	Méthodes d'analyse	34
IV.4.1	Analyses physicochimiques	34

IV.4.1.1	Analyses microbiologique	36
----------	--------------------------------	----

CHAPITRE V : Résultats et discussions

IV.4	Résultats des analyses physicochimiques	40
IV.5	Résultats des analyses microbiologiques	41
IV.6	Validation de nettoyage	43
Conclusion.....		45
Bibliographie.....		46

Liste des figures

Figures	Titre	Page
Figure I.1	Les différentes sites de groupe SAIDAL dans le territoire national	3
Figure II.1	Mise en forme d'un médicament	5
Figure II.2	Processus de contamination	8
Figure II.3	Cercle de Sinner	12
Figure II.4	Schématisation de l'action du détergent sur une souillure	12
Figure II.5	Mécanisme de déplacement de la souillure	13
Figure II.6	Schématisation du phénomène d'émulsification	14
Figure II.7	Principaux Facteurs Impliqués Dans Le Nettoyage	17
Figure III.1	Schéma de synthèse de la conception d'une procédure de nettoyage	18
Figure III.2	Photographie d'un écouvillon	24
Figure IV.1	Mélangeur, sécheur, calibreur	31
Figure IV.2	Bain, Pièces démontées, petit matériel, Cuve de solution	32
Figure IV.3	flacon de prélèvement	34
Figure IV.4	Spectrophotomètre	35
Figure IV.5	conductimètre	35
Figure IV.6	test de chlorure	36
Figure IV.7	l'eau de rinçage avec KMnO_4	36
Figure IV.8	Gélose au Tergitol 7	37
Figure IV.9	Étuve	37
Figure IV.10	Système de filtration sur membrane	37
Figure IV.11	membranes stériles	38
Figure V.1	attestation de propreté de l'équipement	43

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau II.1	Les principales formes galéniques	5
Tableau II.2	Quelques désinfectants utilisés en industrie pharmaceutique	15
Tableau II.3	Comparaison des étapes de nettoyage et de désinfection	16
Tableau III.1	Avantages et inconvénients de l'écouvillonnage	25
Tableau III.2	Avantages et inconvénients du rinçage supplémentaire	26
Tableau V.1	Résultats d'analyse physicochimique des eaux de rinçage des équipements	40
Tableau V.2	Résultats d'analyse microbiologie des eaux de rinçage des équipements	42

Introduction

Introduction

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est l'une des industries les plus rentables et importantes économiquement au monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologies.

La production des substances pharmaceutiques et de médicaments se fait dans un environnement très contrôlé. Pour garantir la sécurité des patients, il faut être en mesure d'exclure toute salissure ou contamination croisée dans le cadre de la production. Les autorités accordent une grande importance à des processus de nettoyage efficaces et validés pour éliminer toutes substances indésirables et dépôts sur les surfaces du matériel de production.

Mon thème se focalise sur la validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique cela représente le premier principe de l'entreprise SAIDAL cherchell pour maintenir la bonne qualité de ses produits.

Mon stage de fin d'étude a été réalisé au niveau de l'industrie pharmaceutique SAIDAL cherchell, en vue de l'obtention du diplôme de licence professionnalisant en génie chimique.

Cette étude comprend les parties suivantes :

Dans un premier temps, je vous présenterai l'entreprise SAIDAL CHERCHELL, suivi d'une théorie sur la fabrication des médicaments sèche, les sources de contamination dans l'industrie pharmaceutique et le nettoyage.

Puis, dans un second temps, nous nous intéresserons plus précisément à la démarche globale de la validation de nettoyage.

Enfin, la troisième partie détaillera le travail que nous avons réalisé au niveau de l'industrie SAIDAL CHERCHELL sur les méthodes de nettoyage et les analyses fait pour valider la procédure de nettoyage.

CHAPITRE I

Présentation du groupe

SAIDAL

I.1. Historique

SAIDAL a été créée en avril 1982 à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'EL Harrach, de Dar EL Beida et de Gué de Constantine. Il lui a été également transféré en 1988, le complexe " antibiotique " de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale Des Industries Chimiques).

En 1989 et suite à la mise en œuvre des réformes économiques SAIDAL devient une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion.

En 1993, des changements ont été apportés aux statuts de l'entreprise, lui permettant de participer à toute opération industrielle ou commerciale pouvant se rattacher à l'objet social par voie de création de sociétés nouvelles ou de filiales.

En 1997, la société SAIDAL a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (Pharmal, Antibiotique, Biotique).

En 2009, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital de SOMEDIAL à hauteur de 59%. En 2010, elle a acquis 20% du capital d'IBERAL et sa part dans le capital TAPHCO est passée de 38,75% à 44,51%.

En 2011, SAIDAL a augmenté sa part dans le capital d'IBERAL à hauteur de 60%.

En Janvier 2014, SAIDAL a procédé par voie d'absorption à la fusion de ses filiales détenues à 100% : Pharmal, Antibiotique et Biotique [1].

I.2. Présentation du groupe SAIDAL

Le groupe SAIDAL est connu dans le territoire national par la production des médicaments génériques pour couvrir les besoins du pays en médicaments. Il est certifié ISO 9001 version 2000. Depuis sa création le GROUPE SAIDAL plus de 150 médicaments sont lancés sur le marché appartenant à 16 classes thérapeutiques quelle que soit sa forme : comprimé, sirops, pommades, gélules, suppositoires...etc [1].

Le GROUPE SAIDAL possède trois filiales :

- ❖ Filiale ANTIBIOTIQUE (Media).
- ❖ Filiale BIOTIC (gué de Constantine, El-Harrach, Cherchell).
- ❖ Filiale PHARMAL (DAR El-Beida, Annaba, Constantine).



Figure I.1 : Les différents sites de groupe SAIDAL dans le territoire national

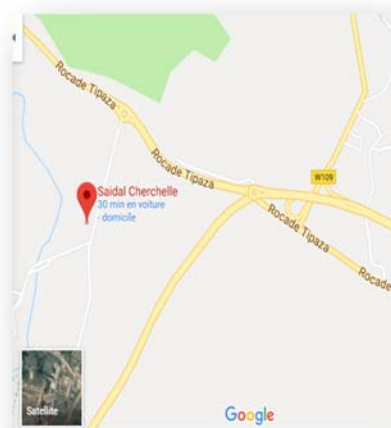
I.3. SAIDAL CHERCHELL

Le nouveau site de production de Cherchell du groupe SAIDAL a connu, dernièrement, l'inspection des experts du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, en vue du lancement du troisième lot de validation de deux produits.

Selon le groupe, après une inspection des lieux, ces derniers ont procédé au contrôle documentaire des dossiers de lots et procédures des produits en question ; à savoir le LAVIDA R 2mg, et RHYDRAX R. Aussi, précise-t-on, cet événement a été marqué par la présence de Président-Directeur Général, des cadres de la Direction Générale, ainsi que le partenaire social.

Il est à rappeler, que l'objectif de cette inspection est l'obtention de la décision d'exploitation du site. Le site de Cherchell figure parmi les nouvelles unités de production que compte SAIDAL dans son plan de développement. Le groupe SAIDAL va donc élargir sa voilure avec l'entrée en activité de nouvelles unités de production.

Il s'agit de l'entrée en production de deux catégories de projets: des unités de fabrication de médicaments génériques et des unités spécialisées. Pour les génériques, trois (3) unités devront être réceptionnées: celle de Cherchell pour les formes sèches avec une capacité annuelle de 25 millions unités-ventes (uv), celle de Zemirli (El Harrach) pour les formes sèches également (55 millions uv) et celle de Constantine pour les formes liquides (28 millions uv) [1].



CHAPITRE II

Contaminations dans l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique a pour mission la production de substances médicamenteuses qui répondent aux besoins et aux attentes des patients, ceci en conformité avec les réglementations en vigueur.

Le nettoyage, l'un des acteurs le plus considéré dans la lutte contre la contamination, a été longtemps considéré comme l'activité industrielle la plus pauvre. Il s'agissait du « ménage » de l'atelier de fabrication, où interviennent les collaborateurs les plus fatigués ou les moins doués.

II.1 Définition du médicament et aspect réglementaire

Un médicament est un produit destiné à soigner les maladies et symptômes de l'être humain ou de l'animal. Il peut guérir des maladies (médicament curatif), soulager (médicament palliatif) ou prévenir (médicament préventif). Un médicament peut aussi remplacer des substances ou des liquides produits par l'organisme. Il peut en outre rendre inactifs les micro-organismes, les parasites et autres agents exogènes provoquant des maladies.

Les médicaments se composent de substances actives qui déclenchent dans l'organisme une action ou une réaction et d'excipients (substances auxiliaires) qui permettent de présenter le médicament sous une certaine forme galénique, par exemple sirop, comprimés, gouttes...etc.

II.1.1 Composition d'un médicament

Le médicament est constitué de deux éléments principaux :

□ Principe actif (PA)

C'est une substance susceptible de prévenir ou de faire cesser un trouble déterminé dans l'organisme. En d'autres termes, c'est l'élément possédant les propriétés curatives et/ou préventives du médicament [2].

□ Excipients ou adjuvants

Les excipients sont un mélange de substances dites auxiliaires, inactives par elles-mêmes sur la maladie, qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament. Celui-ci comporte en plus le conditionnement qui en facilite la délivrance, l'utilisation et en assure la conservation [2].

II.1.2 Mise en forme d'un médicament

Un médicament se compose d'un ou de plusieurs principe actifs et d'excipients. L'ensemble étant contenu dans un récipient [3].

La figure II.1 ci-dessous représente les différentes étapes suivies lors de la mise en forme d'un médicament.

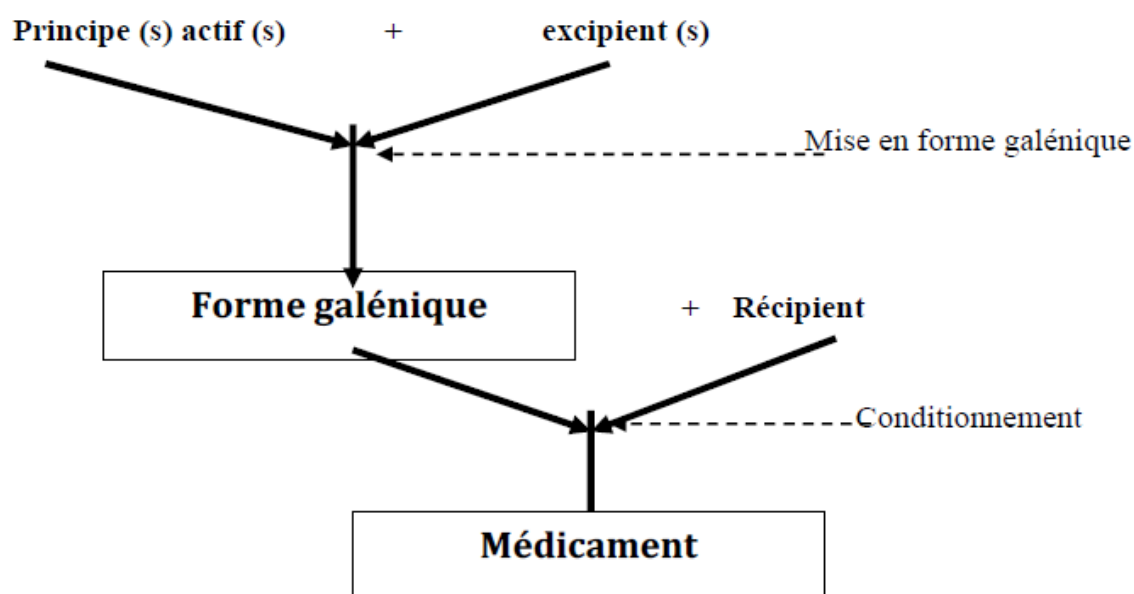
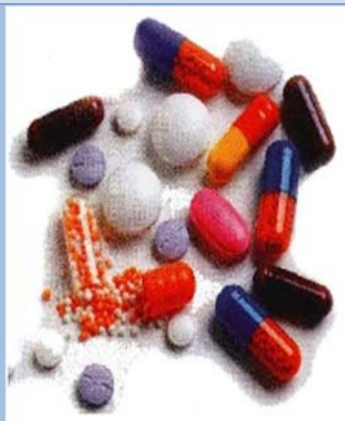


Figure II.1: Mise en forme d'un médicament [3].

II.1.1 Les différentes formes pharmaceutiques

Les formes galéniques sont généralement regroupées sous quatre principales présentations physiques selon le tableau ci-dessous.

Tableau II.1 : Les principales formes galéniques

Les solides Ex. Comprimés Gélules	Les liquides ex. Sirop	Les semi-solides ex. Pommade	Les volatils ex. Aérosols
			

II.2 Les bonnes pratiques de fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF), s'appliquent aux étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. Cependant, le système qualité pharmaceutique peut s'étendre à l'étape du développement pharmaceutique, comme décrit dans la ligne directrice International Conference on Harmonisation, qui, tout en étant optionnelle, devrait faciliter l'innovation et l'amélioration continue et renforcer le lien entre le développement pharmaceutique et les activités de fabrication [4].

II.3 Contrôle Qualité (CQ)

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définit le contrôle de la qualité comme étant la vérification ou le contrôle de la conformité aux spécifications.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le définit, de façon plus détaillée, comme étant toute mesure prise incluant la mise au point de spécifications, l'échantillonnage, l'analyse, et le traitement des données analytiques, afin de confirmer que les matières premières, les produits intermédiaires, les articles de conditionnement et le produit pharmaceutique final pour assurer la conformité de ces substances aux spécifications établies [5].

II.3.1 Contrôles physico-chimiques

La conformité du médicament aux normes et sa validité sont examinées par plusieurs méthodes analytiques qualitatives et quantitatives, telles que les dosages volumétriques, les dosages par spectrophotométrie UV/visible et l'analyse par différentes méthodes chromatographiques en l'occurrence, la technique de chromatographie liquide à haute performance (HPLC), la spectrophotométrie infrarouge...etc.

II.3.2 Contrôles microbiologiques

Les contrôles microbiologiques doivent permettre de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué, et minimisent les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication. Les essais microbiologiques ont été conçus pour le dénombrement des bactéries mésophiles, des moisissures et des levures capables de croître en aérobiose. Ces essais sont en premier lieu destinés à déterminer, si un produit faisant l'objet d'une monographie de la pharmacopée satisfait aux exigences microbiologiques spécifiées dans cette monographie. Le choix de la méthode est déterminé par des facteurs, tels que la nature du produit et le nombre de microorganismes présumé. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit être convenablement validée.

II.4 Contamination

La contamination d'un produit se traduit par la présence d'un élément étranger (liquide, solide, gazeux), dans un fluide, sur une surface ou dans un espace protégé, appelé contaminant. Ce contaminant peut perturber l'ordre qualitatif et quantitatif d'une opération faisant appel à un fluide ou à une surface contaminés. La bio contamination désigne la contamination par un élément biologique (microorganismes). La contamination d'un produit fabriqué dans l'industrie pharmaceutique est due à l'environnement, au matériel de fabrication, au personnel, à la matière première... Il convient de classer les contaminations rencontrées dans un site industriel pharmaceutique selon leurs natures et leurs sources [6].

II.4.1 Origines et sources de la contamination

Les vecteurs de la contamination sont multiples [7,8] :

II.4.1.1 Les personnes

La contamination générée par une personne est très importante : le nombre de particules émises par minute peut varier d'environ 100 000 au repos à 30 millions en forte activité.

II.4.1.2 Les emballages

La contamination peut provenir des contenants pour matières premières, de mauvaises conditions de stockage, ou de manipulations sans précaution ni protection.

II.4.1.3 Le matériel de production

- Le matériel de fabrication et de conditionnement : la contamination peut être due à un défaut de nettoyage, de désinfection, un mauvais rinçage ou encore une altération de la surface lorsque les matériaux ne sont pas adaptés à l'activité (usure et frottement des pièces qui émettent des particules).
- Le matériel de transfert des produits et des fluides : la contamination est due à une altération des surfaces ou à un mauvais nettoyage.
- Le matériel de manutention : utilisation du même matériel de manutention pour divers produits ou diverses zones.
- Le matériel de nettoyage ou de désinfection (lingettes, brosses, évier,...) : utilisation de matériel inadapté, pas de nettoyage intermédiaire du matériel.

II.4.1.4 Les fluides du procès

L'eau utilisée dans la fabrication et de nettoyage, les liquides divers comme les détergents, les fluides constituant les garnitures, les lubrifiants, graisses nécessaires au fonctionnement

des pièces et qui se prêtent aisément à la prolifération bactérienne, ainsi que les gaz, par exemple l'air comprimé.

II.4.1.5 L'environnement

Il s'agit de l'air ambiant, qui peut véhiculer des poussières, gaz, aérosols ou organismes à partir des matières premières et produits en cours de fabrication, du personnel et du matériel environnant, mais aussi le sol, le plafond, les surfaces,...

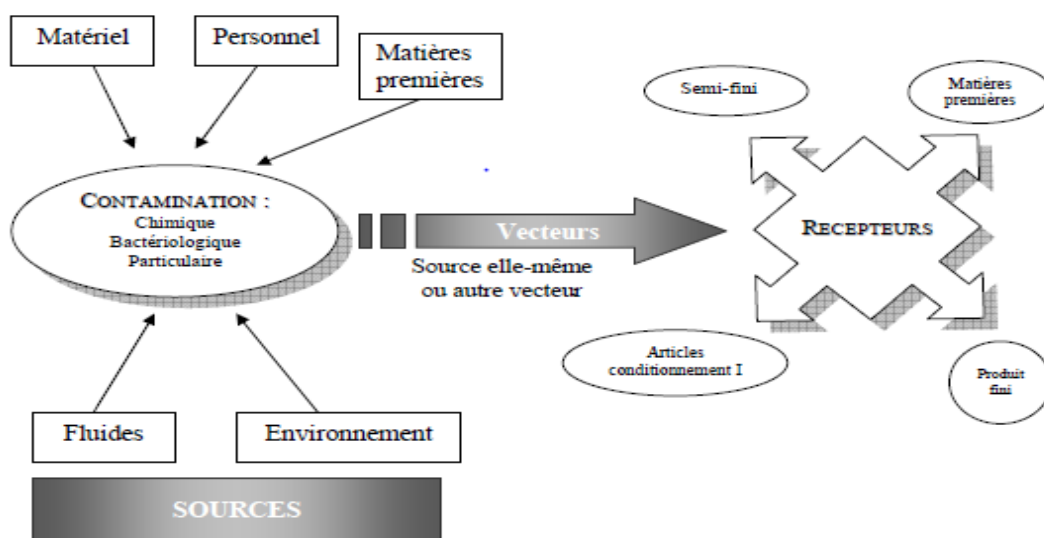


Figure II.2: Processus de contamination

II.4.2 Types de contamination

Traditionnellement, les contaminants sont classés en 3 grandes catégories:

II.4.2.1 La contamination particulaire

Il s'agit des particules inertes, poussières, fibres et toutes les substances qui n'entrent pas dans la composition du produit fabriqué. Ces contaminants ont plusieurs origines : tellurique, usure des équipements et des machines, humaine, procédés de fabrication... Pour une taille de particules donnée, la contamination particulaire est mesurée en nombre de particules par unité de volume. Cette mesure est réalisée à l'aide d'un compteur de particules utilisant le phénomène physique de diffusion de la lumière [9].

II.4.2.2 La contamination microbienne

Il s'agit de la contamination de produits par des organismes vivants : bactéries, virus, levures et moisissures. Dans des conditions favorables de température et d'humidité, les microorganismes se développent et colonisent les surfaces et les produits. Ces microorganismes sont fixés sur des particules qui peuvent se déposer sur les surfaces des équipements et locaux. C'est pourquoi la contamination particulaire doit être maîtrisée. En

effet, plus un environnement aura une contamination particulière élevée, et plus cet environnement présente un risque élevé de contamination microbiologique.

Il existe de nombreuses techniques pour compter et identifier la contamination microbiologique d'un environnement.

II.4.2.3 La contamination chimique

Il peut s'agir des principes actifs, produits intermédiaires, excipients ou agents de nettoyage de concentration plus ou moins importante.

La contamination croisée concerne souvent la contamination chimique : il s'agit en effet de l'apport involontaire d'un produit ou de l'un de ses composants dans un autre produit, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un équipement par exemple.

On distingue 2 types de contamination croisée [7] :

- ✓ contamination successive : lors de la fabrication successive de deux produits différents sur le même équipement.
- ✓ contamination simultanée: lors de la fabrication simultanée de deux produits différents dans des zones voisines.

La contamination croisée peut concerner :

-  les matières premières
-  les articles de conditionnement
-  les produits semi-finis
-  les produits finis
-  les documents

II.5 Moyen de lutte : le nettoyage [10]

Selon la définition de l'AFNOR (Norme 50-109), « le nettoyage est une opération qui consiste à éliminer d'une surface donnée toute souillure visible ou invisible pouvant s'y trouver. »

L'objectif du nettoyage est d'éliminer toutes traces de souillures ou de contaminants afin de maîtriser du mieux possible le risque de contamination croisée. Comme vu précédemment, les contaminants peuvent être d'origine particulière, chimique ou microbiologique.

La nature de la souillure à éliminer va conditionner le choix du nettoyage : en effet, un nettoyage sera plus efficace si l'on a choisi le détergent le mieux adapté (avec ou non des tensioactifs) en fonction du type de souillures et si l'on met au point une méthode de

nettoyage adéquate permettant de remplir les critères d'acceptation de la validation de nettoyage.

Quelques points sont importants à souligner en termes de nettoyage :

- les souillures les plus petites sont les plus difficiles à éliminer car elles possèdent une meilleure adhérence par rapport aux plus grosses,
- plus on attend avant de nettoyer un équipement sale, et plus la souillure sera difficile à nettoyer (croûtage des souillures), plus la surface est rugueuse, et plus le nettoyage sera difficile (incrustation des souillures) [10].

II.5.1 Les méthodes de nettoyage

Les produits détergents sont en général dangereux et nocifs pour l'homme, il est donc préférable de réduire au maximum l'intervention de l'homme par l'automatisation du nettoyage des équipements. De plus, le nettoyage automatique permet de pallier la variabilité inter-opérateur qui existe lors des nettoyages manuels.

On peut distinguer 3 types de nettoyage : manuel, semi-automatique et automatique.

II.5.1.1 Le nettoyage manuel

Le nettoyage manuel nécessite l'implication du personnel. Les opérateurs doivent être formés et habilités à réaliser le nettoyage.

L'équipement est démonté puis les pièces sont transférées jusqu'à la laverie. A l'aide d'outils validés (lingettes, écouvillons, brosses, ...), les pièces des équipements sont nettoyées grâce à l'action mécanique générées par les opérateurs.

Ce mode de nettoyage est très intéressant pour les petites pièces ou les zones difficiles à nettoyer qui ne seraient pas accessibles par d'autres moyens.

L'un des principaux inconvénients de ce type de nettoyage est le manque de reproductibilité entre opérateurs. Pour cela, le mode opératoire doit être le plus détaillé possible : il faut éviter les expressions telles que « frotter jusqu'à ce que ça soit propre ».

De plus, il faut s'assurer que les opérateurs appliquent bien la procédure de nettoyage où sont décrits la concentration de la solution de lavage, la température de l'eau de lavage/solution de lavage et le temps de nettoyage [11].

II.5.1.2 Le nettoyage semi-automatique

Il s'agit d'un enchaînement d'opérations de nettoyage manuelles et automatiques.

Ce nettoyage permet de limiter l'intervention de l'opérateur comme la préparation de la solution détergente (réduction du risque d'accident lors de la manipulation du détergent).

Après le prélavage manuel, l'opérateur pourra démonter les pièces de l'équipement pour les installer dans le système de lavage. Il y a donc une possible manutention de pièces plus ou moins lourdes pour l'opérateur. Le meilleur exemple est le lavage en machine à laver industrielles [11].

II.5.1.3 Le nettoyage automatique

L'équipement est nettoyé sans démontage préalable : c'est le nettoyage en place (NEP) ou « cleaning in place » en anglais. L'opérateur n'intervient pas dans le nettoyage, il est seulement présent pour s'assurer du bon déroulement du nettoyage et vérifie les données brutes qui sont enregistrées sur un rapport papier ou une supervision.

Pour ce type de nettoyage, il faut que les installations de lavage soient présentes à l'intérieur des locaux et que des buses de nettoyage soient présentes à l'intérieur de l'équipement. Ce sont des installations lourdes et coûteuses mais elles permettent d'obtenir la meilleure reproductibilité de nettoyage et diminuent les risques pour les opérateurs [11].

II.5.2 Les paramètres influençant le nettoyage

Le nettoyage se définit par l'interaction de 4 facteurs qui permettent d'obtenir un équipement visuellement propre et sec et répondant aux limites fixées pour les résidus de principe actif, agent de nettoyage et en terme de contamination microbienne.

Les quatre 04 facteurs clés du nettoyage sont :

-  l'action chimique : elle est apportée par l'utilisation d'un agent de nettoyage donné. Cette action sera dépendante du détergent choisi et de son dosage. Dans certains cas, on peut nettoyer sans détergent.
-  l'action mécanique : elle joue un rôle très important dans l'efficacité du nettoyage. L'action mécanique sera différente si le lavage est manuel ou automatique. En effet, le nettoyage manuel dépendra des actions de frottements réalisés par les opérateurs. Concernant le nettoyage automatique, ce sera la distance buse de nettoyage/surface et l'angle d'impact de la solution de lavage sur la surface à nettoyer qui auront une influence sur l'efficacité du nettoyage.
-  la température de lavage : la température peut accélérer ou ralentir l'effet nettoyant de certains principes actifs. Il faut donc déterminer la température optimale de lavage pour permettre une bonne élimination des salissures et une meilleure efficacité du détergent.
-  le temps : le temps de contact entre le détergent et la surface à nettoyer est un paramètre critique pour que l'action du détergent soit efficace. Pour le nettoyage automatique, la détermination de la durée d'action est très importante pour garantir un bon nettoyage.

Ces quatre paramètres sont réunis dans le cercle de Sinner (figure II.3). Ces paramètres sont interdépendants et sont la clé d'un nettoyage réussi. Il faut donc trouver le meilleur équilibre possible entre ces quatre facteurs [12].



Figure II.3: Cercle de Sinner [12]

II.5.3 Mécanisme du nettoyage

Le nettoyage se définit par le phénomène physique de l'élimination à un milieu solide des souillures qui adhèrent : on parle alors plus spécifiquement de détergence. Cette détergence va représenter tous les phénomènes physiques qui visent à éliminer les souillures pour leur mise en suspension ou en dispersion dans la solution de lavage. Cette action de détergence, associée aux facteurs physiques de température, de temps de contact et d'action mécanique permet d'obtenir un nettoyage efficace et rapide. A cela peut s'ajouter le mécanisme de tension de surface apporté par les tensioactifs.

Les trois phénomènes essentiels de la détergence sont le mouillage, le déplacement de la souillure et son anti-redéposition[13].



Figure II.4: Schématisation de l'action du détergent sur une souillure

II.5.3.1 Le mouillage

Le mouillage peut être considéré comme la première étape de l'action d'un détergent. Cette faculté de décrochage des salissures provient de l'action des tensio-actifs présents dans la formule des détergents.

Entre la souillure et la surface, il existe des interactions de type forces électrostatiques, liaisons hydrogènes, interactions de Van der Waals et interactions hydrophobes.

Les tensio-actifs migrent aux niveaux des interfaces eau/souillure où existe les interactions et augmente l'angle de contact entre la salissure et la surface où elle est déposée. Ainsi, les tensions inter faciales sont réduites ce qui entraîne le décollement de la souillure.

Dans ces conditions, la solution détergente mouille bien le substrat et empêche l'attraction qu'il forme pour la salissure qui n'y adhère plus et s'en détache [13].

II.5.3.2 Le déplacement de la salissure

Le tensioactif possède une forte affinité pour les souillures organiques grâce à ses propriétés physicochimiques. La souillure est fractionnée puis émulsionnée et/ou solubilisée. Cela permet la formation de micelles qui emprisonnent les souillures dans la solution de lavage (figure II.5).

Plus la concentration en tensioactif augmente, plus le phénomène d'émulsion des souillures est important jusqu'à atteindre la concentration micellaire critique (CMC). A partir de la concentration micellaire critique, les micelles se forment spontanément [13].

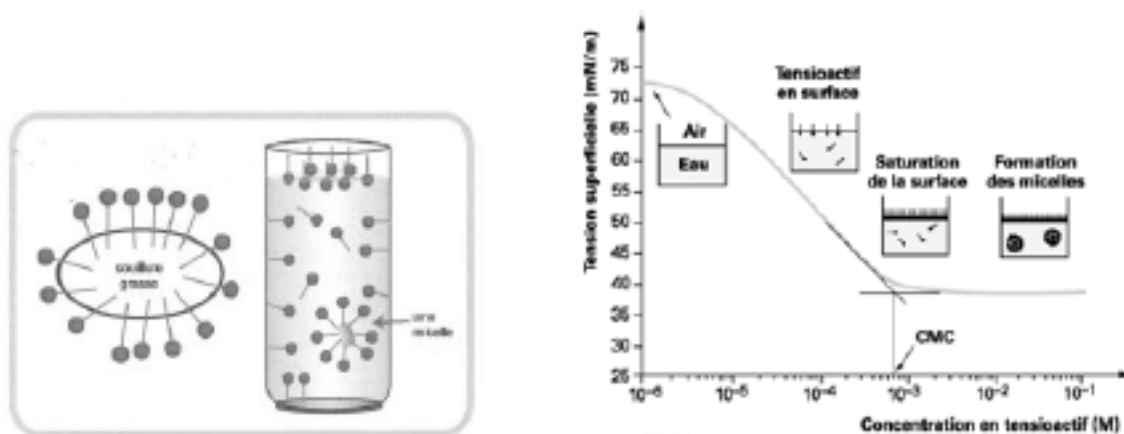


Figure II.5: Mécanisme de déplacement de la souillure

II.5.3.3 Le mécanisme d'anti-réexposition

Une fois la souillure écartée du substrat, le rôle du produit détergent est d'éviter que cette salissure ne se redépose sur le support : c'est le mécanisme d'anti-redéposition.

La surface et les micelles « souillure-détergent » portent des charges de même signe. Ceci a pour conséquence une répulsion entre la surface et les micelles, et entre les micelles elles-mêmes. Ainsi, les souillures décrochées des surfaces restent en suspension dans l'eau de lavage (figure II.6) [13].

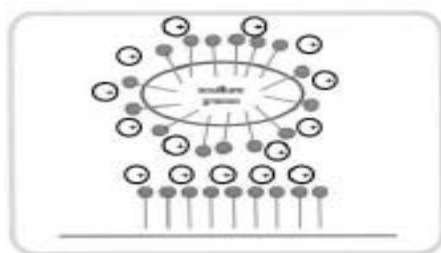


Figure II.6 : Schématisation du phénomène d'émulsification

II.5.3.4 La tension de surface

Les tensioactifs ont la capacité de réduire la tension superficielle du détergent et de permettre un meilleur mouillage de la souillure. La tension superficielle est un phénomène d'augmentation de l'énergie à la surface d'un fluide. Plus la tension de surface est basse, meilleure sera l'action détergente du tensioactif [13].

Le nettoyage, pour l'obtention de surfaces physiquement et chimiquement propres est suivi par la désinfection pour l'obtention d'une surface biologiquement propre.

II.5.4 Désinfection [14]

La désinfection est une opération, au résultat momentané, permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés (norme NF T72-101) [15].

On entend par désinfection, les mesures prises pour la diminution partielle ou totale des germes saprophytes.

Les désinfectants autorisés pour le traitement des surfaces pouvant entrer en contact avec les produits alimentaires sont listés :

Tableau II.2: Quelques désinfectants utilisés en industrie pharmaceutique

Désinfectants	Exemple	Incompatibles avec
Chlore et dérivés	Hypochlorite de sodium	- Détergents acides ou alcalins - Composés cationiques, sels d'ammonium , oxydants
Iode et dérivés	Complexe iode- agent solubilisant	- Sels alcalins et bases
Oxydants	- Eau oxygénée - Permanganate de potassium - Acide peracétique	- Métaux, leurs sels, agents réducteurs
Formaldéhyde		- Acides forts oxydants
Glutaraldéhyde		- Acides et bases forts
Ammoniums quaternaire	- Chlorure de diméthyle didécyl ammonium	- Dérivés oxydants - Surfactifs anioniques et savons
Alcools	- Ethanol - Isopropanol	- Oxydants

On rencontre dans l'industrie pharmaceutique, le nettoyage et la désinfection sont combinés et présentent, en revanche, de nombreux avantages :

Tableau II.3: Comparaison des étapes de nettoyage et de désinfection :

Nettoyage et désinfection séparés	Nettoyage et désinfection combinés
- Prélavage - Nettoyage - Rinçage - Désinfection - Rinçage final à l'eau purifiée	- Prélavage - Nettoyage + Désinfection - Rinçage final à l'eau purifiée

II.5.5 Technologies de nettoyage et de la désinfection

La désinfection est une opération essentielle conditionnant directement la qualité microbiologique des produits de santé, mais il est clair que les opérations qui précèdent : prélavage, nettoyage ont une incidence considérable [14].

II.5.5.1 Rinçage

Le rinçage est une opération qui élimine avec de l'eau les particules qui adhèrent faiblement à la surface des équipements.

Plusieurs types de rinçage sont à considérer :

- **Le pré rinçage** : effectué entre la fin de la production et le nettoyage proprement dit, élimine la majorité de la matière organique restant dans l'équipement.
- **Le rinçage intermédiaire** : effectué entre différentes étapes de nettoyage désinfection, assure l'élimination plus ou moins complète d'un détergent présent dans l'équipement.
- **Le rinçage final** : destiné à laisser l'équipement dans un état de propreté satisfaisant pour permettre la reprise de la production. Ce rinçage doit éliminer avec l'eau purifiée, toutes les traces des produits chimiques ou désinfectants restant dans l'équipement.

II.5.5.2 Nettoyage

Dans les procédés de nettoyage des équipements de production pharmaceutique, les facteurs sont souvent dépendants les uns des autres.

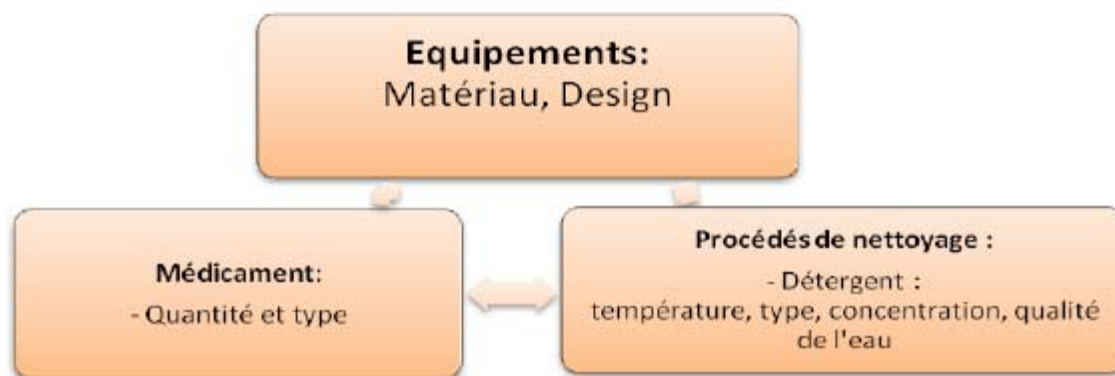
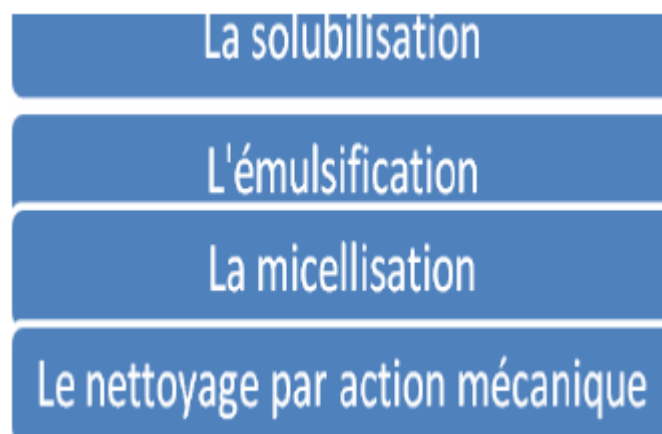


Figure II.7: Principaux Facteurs Impliqués Dans Le Nettoyage

L'élimination de la souillure déposée sur une surface solide peut se réaliser suivant 4 types de mécanismes :



Si chaque procédure de nettoyage concerne un type d'équipement, est-ce qu'elle est efficace pour éliminer les traces de tous les produits qui passent par cet équipement ? Est-ce que ce nettoyage permet de débarrasser l'équipement des microorganismes et des traces de détergents ? Ces questions et d'autres trouvent leurs réponses dans la validation des procédés de nettoyage traitée par la suite.

CHAPITRE III

Validation des procédés de nettoyage

CHAPITRE III : validation des procédés de nettoyage

Afin de préparer au mieux la validation de nettoyage, les procédures de nettoyages doivent être construites de façon à prendre en considération tous les paramètres indispensables à la réussite de la validation.

Elles doivent être construites selon le schéma de la figure III.1.

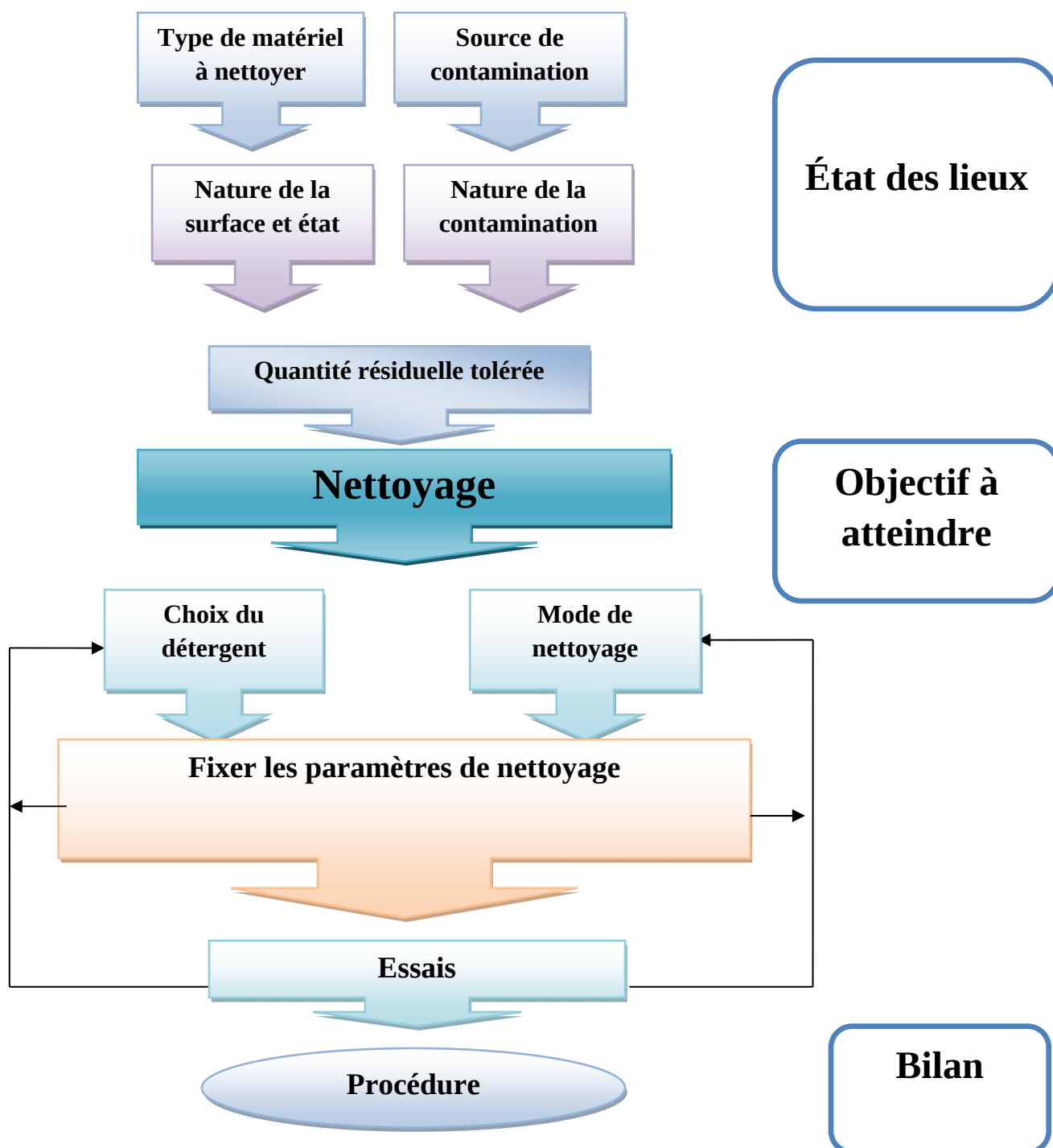


Figure III.1 : Schéma de synthèse de la conception d'une procédure de nettoyage [16]

CHAPITRE III : validation des procédés de nettoyage

La validation de nettoyage est la démonstration de l'efficacité des méthodes de nettoyage pour permettre de réduire à un niveau acceptable tous les résidus de contaminants. La validation inclut le procédé de nettoyage des équipements utilisés pour la fabrication des médicaments mais également les temps de stockage propre des équipements pour vérifier l'absence de prolifération microbienne.

La validation est une exigence réglementaire mais elle doit être également une démarche volontaire de l'industrie pour garantir la qualité, la sécurité et la maîtrise des procédés industriels. Un nettoyage efficace est la clé de l'assurance de la qualité du produit. Un nettoyage inefficace peut conduire à un produit frelaté par du produit du lot précédent, de l'agent de nettoyage ou par d'autres matières étrangères introduites ou générées par le procédé de nettoyage. Quelle que soit la source de la contamination ou la configuration de l'installation, il est nécessaire de veiller à ce que la procédure de nettoyage puisse faire face aux exigences de la tâche. La validation de nettoyage est le moyen de confirmer la reproductibilité et l'efficacité d'une procédure de nettoyage.

La démarche suivie pour la validation de nettoyage est principalement régie par le risque pour le patient. Cette démarche ne doit pas être perçue comme une contrainte pour répondre aux exigences des inspecteurs de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), de la FDA (Food And Drug Administration) ou autres, mais elle doit être pensée et réfléchie de façon à n'omettre aucun paramètres cruciaux.

Il faut donc réfléchir à sa stratégie de validation de nettoyage avant de s'y lancer.

Les principales étapes sont :

- la définition d'une politique de validation de nettoyage
- l'établissement des pré-requis indispensable à la validation de nettoyage
- le développement de la démarche à suivre pour la validation de nettoyage
- la mise en place du système documentaire

III.1 Contexte réglementaire

Les BPF (Bonnes Pratiques De Fabrication) exigent que les opérations de nettoyage soient « validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées. »

CHAPITRE III : validation des procédés de nettoyage

Du côté de la FDA, elle a rédigé en 1993 un guide à l'usage des inspecteurs spécifique à la validation de nettoyage et qui précise les grandes lignes de la démarche.

La validation de nettoyage est considérée comme un point critique et fait presque systématiquement l'objet des questions lors d'audits par des clients ou d'inspections par des agences européennes ou américaines [17,18].

III.2 Pré requis a la validation de nettoyage

Avant d'envisager toute validation, certaines démarche doivent avoir été effectuées, il s'agit de :

- ✓ la rédaction de la procédure de nettoyage
- ✓ la qualification du matériel et des agents de nettoyage
- ✓ la qualification des locaux et des équipements à nettoyer
- ✓ la qualification du personnel chargé du nettoyage

III.3 Objectifs de la validation du nettoyage

Il est nécessaire de valider les procédures de nettoyage pour les raisons suivantes :

1. C'est une exigence du patient : la validation de nettoyage nous permet de produire un médicament sur un équipement ne contenant pas des traces d'autres produits dépassent les limites acceptables, elle assure la sécurité et la pureté du médicament.
2. C'est une exigence réglementaire GMP (Good Manufacturing Practices), FDA, BPF pour la production pharmaceutique.
3. C'est aussi une manière de contrôle de la qualité des procédés de nettoyage utilisés en interne.

Il y a une variété d'autres objectifs qui peuvent avoir un impact sur le choix du procédé de nettoyage :

a) Réduction du solvant

Remplacer les solvants l'isopropanol ou l'acétone dans lesquels les matières actives sont solubles, utilisés par les industriels et développer des procédés de nettoyage utilisant l'eau.

- Réduire les émissions accrues des solvants organiques
- Concevoir un procédé de nettoyage de coût moindre.

b) Réduction du temps de nettoyage

Ne plus utiliser des procès de nettoyage répétés (laver jusqu'à la propreté) pour assurer qu'un équipement est propre de façon acceptable.

La validation du nettoyage fournit une procédure de nettoyage bien déterminée, avec un temps de nettoyage plus ou moins fixe.

Idéalement, le temps de nettoyage devrait être court aussi court que possible, dans la contrainte d'appliquer toujours une procédure de nettoyage robuste.

- Raccourcir la procédure de nettoyage de 3 heures en 15 minutes ne peut pas être significatif; cependant, convertir 2 jours de nettoyage à un processus de nettoyage de 4-5 heures peut être significatif.
- Une rotation plus rapide autour de l'équipement de lot en lot ou de produit en produit dans un ordre de fabrication.

c) Utilisation fréquente de l'équipement

Conduire aux temps de rotation plus courts est recommandé pour augmenter l'utilisation de l'équipement.

Éviter d'acheter de nouveaux équipements pour donner une flexibilité plus grande dans la production des médicaments.

d) Extension du temps de vie de l'équipement

Avec des équipements en acier inoxydable, il y a deux préoccupations des entreprises.

La 1^{ère} est d'éliminer les résidus qui se déposent sur les surfaces, et qui peuvent aboutir à la corrosion de l'inox.

Un procédé de nettoyage validé, ne devrait aboutir à aucun résidu visible laissé sur les surfaces : donc, ce type de corrosion ne devrait pas être une question. En fait, la meilleure façon de maintenir une surface passive sur l'acier inoxydable est de garder la surface propre et sans dépôts de résidus.

Une 2^{ème} préoccupation avec l'acier inoxydable est l'utilisation prolongée des hypochlorites composant des détergents, connu pour causer la corrosion des surfaces en acier inoxydable.

À cause de ces préoccupations diverses, plus d'attention doit être donnée à la sélection d'une procédure de nettoyage qui réduit au minimum les effets délétères prolongeant ainsi la vie des équipements.

e) Équipements multi produits

La validation du nettoyage donne lieu à :

Des procédures de nettoyage acceptables dépendant toujours à une mesure donnée sur ce que d'autres produits sont fabriqués sur le même équipement.

La possibilité de groupage des produits ensemble et l'utilisation d'un procédé de nettoyage couvrant tous les produits de ce groupe.

f) Sécurité des opérateurs

Quelques détergents sont des solutions à pH très haut ou très bas pouvant causer des dommages en contact avec la peau ou les yeux des opérateurs. Un procédé de nettoyage automatique validé présente certainement l'opportunité de minimiser l'exposition de l'opérateur aux agents de nettoyage.

g) Rentabilité

Parmi les objectifs essentiels des stratégies est la réduction des coûts du nettoyage :

- La réduction des quantités d'eau, du détergent
- La réduction du temps d'arrêt de la machine
- Si automatique la réduction du nombre d'opérateurs intervenants.
- Éviter les accidents de contamination croisée et le coût de rejet d'un ou plusieurs lots.
- Prévenir les cas les plus difficiles du nettoyage, le coût du nettoyage jusqu'à propreté, le nombre et coût des contrôles seront réduits.

III.4 Stratégies adoptées à la validation du nettoyage

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.

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.

Les matières premières venant de différents fournisseurs peuvent avoir des propriétés physiques et des profils d'impureté différents.

CHAPITRE III : validation des procédés de nettoyage

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.

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

1. 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 pour attester que le procédé de nettoyage élimine effectivement le résidu au niveau requis
2. 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.

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.

III.5 Les méthodes de prélèvements

Il existe une réelle difficulté à mettre en œuvre ces techniques sur le terrain : cette partie de la validation de nettoyage est trop souvent sous-estimée et est donc parfois cause d'échecs, de retards ou de conclusions fragiles au regard de la conformité aux BPF ou tout simplement de la validation.

Pour ce pré requis, il est important de s'assurer de la disponibilité de tous les intervenants : le laboratoire d'analyse (matériel et personnel), la production, l'assurance qualité, la maintenance, etc. Il convient de bien évaluer le temps nécessaire pour la mise au point et la validation des méthodes de prélèvement et d'analyse [15].

La validation de la méthode de prélèvement doit être effectuée en parallèle à la validation analytique de la méthode sélectionnée. Les résultats de ces validations doivent être exploités

conjointement et non séquentiellement afin d'adapter au mieux les conditions de prélèvement et d'analyse.

Pour le prélèvement, plusieurs méthodes peuvent être utilisées. Les plus répandues sont le prélèvement de surface et le prélèvement des eaux de rinçage. D'autres méthodes sont utilisées en complément.

On peut distinguer deux méthodes de prélèvements différentes : les méthodes de prélèvements directs et les prélèvements indirects. Ces méthodes de prélèvements doivent être validées avant de débiter la validation de nettoyage.

III.5.1 Les méthodes directes

Le prélèvement est réalisé directement sur la surface de l'équipement. La nature de la surface ainsi que la superficie à prélever doivent être définie par avance.

On distingue trois 03 méthodes différentes: par essuyage ou swabbing, par écouvillonnage et par contact. Les supports servant au prélèvement peuvent être utilisés tels quel ou bien imprégnés d'un solvant pour permettre une meilleure récupération des contaminants à rechercher [11].

La méthode par essuyage ou swabbing

Pour cette technique, la surface à prélever doit être de taille connue. Un swab (sorte de coton tige), est imprégné d'un solvant d'extraction puis est appliqué sur la surface de l'équipement pour récupérer les résidus suite au nettoyage.

La technique d'essuyage de la surface doit être décrite dans une procédure de façon à obtenir une bonne efficacité et reproductibilité dans la méthode de prélèvement. La personne en charge du prélèvement doit être formée au mode opératoire de prélèvement de façon à garantir la bonne efficacité et reproductibilité du prélèvement.

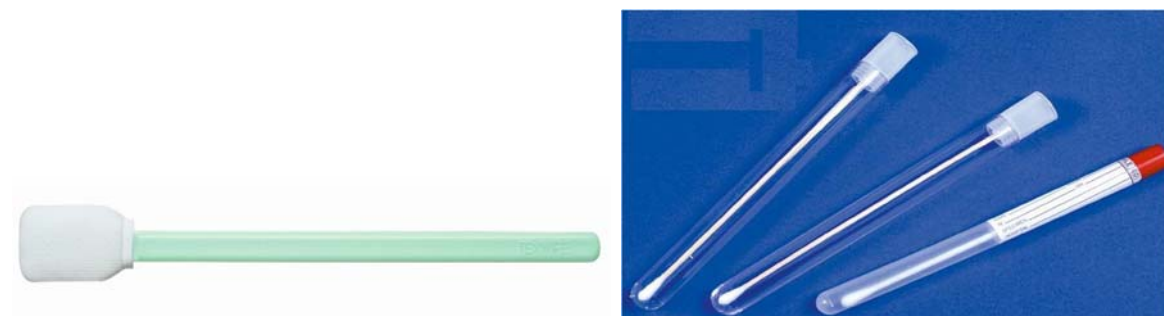


Figure III.2 : Photographie d'un écouvillon

CHAPITRE III : validation des procédés de nettoyage

La méthode par contact

Cette méthode est utilisée pour la recherche de contaminants microbiologiques. On applique des boîtes contact (constituées de milieux gélosés spécifiques ou non), boîte utilisée avec un applicateur qui permet d'appliquer une force constante et reproductible d'un opérateur à l'autre directement sur la surface de l'équipement puis elles sont mises directement en culture à l'étuve.

La méthode par écouvillonnage

Cette méthode se rapproche de la méthode par swabbing mais elle est utilisée pour la recherche de contaminants microbiologique. L'écouvillon permet d'accéder à des zones impossibles d'accès avec une boîte contact. L'écouvillon est ensuite mis dans un milieu de culture favorable à la croissance bactérienne.

Tableau III.1 : Avantages et inconvénients de l'écouvillonnage

Avantages	Inconvénients
- Prélèvement des zones les plus difficiles à nettoyer et qui sont raisonnablement accessibles - Prélèvement possible par la force physique des résidus qui sont « bien asséchés » ou sont insolubles	- Impraticable quand les surfaces de contact avec le produit ne sont pas facilement accessibles à cause de la configuration des équipements (Tuyauteries, vannes ...)
	
Niveau de résidus par aire de surface.	

III.5.2 Les méthodes indirectes

La méthode indirecte de prélèvement se fait par les eaux de rinçage. On prélève à un certain point de l'équipement un volume défini de la dernière eau de rinçage (le volume doit être déterminé par avance en fonction de la méthode d'analyse qui sera utilisée par la suite). Cette méthode est utilisée quand il n'est pas possible d'aller réaliser les prélèvements par méthodes directes dans l'équipement ou que la surface de l'équipement est trop petite.

Tableau III.2 : Avantages et inconvénients du rinçage supplémentaire

Avantages	Inconvénients
- Échantillonnage d'une grande surface, - Échantillonnage des systèmes inaccessibles ou des systèmes qui ne peuvent être démontés de routine..	- Dilution des résidus

III.6 Méthodes d'analyse

III.6.1 Analyse physicochimique

Le choix de la méthode peut se porter soit sur des méthodes spécifiques mais présentant l'inconvénient de ne rechercher que le seul principe actif, soit sur des méthodes globales rendant mieux compte de la contamination totale.

Les méthodes présentées dans ce paragraphe ne sont pas les seules à être appliquées mais elles sont les plus fréquemment rencontrées lors des validations de nettoyage.

III.6.1.1 Méthodes globales

➤ Caractère organoleptique

Les avantages sont:

- Vérification très simple à faire au moment du prélèvement
- La recherche d'une odeur est un bon test qualitatif
- Résultat immédiat

➤ Récidivité /conductivité

La conductivité permet de mesurer la concentration des solutés ionisables présents dans l'échantillon. La mesure est proportionnelle à la quantité des éléments actifs électriquement, donc essentiellement des minéraux.

Les avantages de cette méthode sont:

- Une application à la recherche des traces d'agents de nettoyage,
- L'analyse peut se faire sur le lieu de prélèvement ou au laboratoire,
- Obtention d'un résultat immédiat.

➤ **PH (potentiel hydrogène)**

Les avantages sont les mêmes que pour la méthode de conductivité:

- Applicable à la recherche des traces d'agents de nettoyage,
- L'analyse peut se réaliser sur le lieu de prélèvement ou au laboratoire,
- Résultat immédiat.

➤ **Dosage acido-basique**

Les points forts de cette méthode sont:

- l'application à la recherche des traces d'agents de nettoyage,
- une quantification précise,
- un seuil de détection satisfaisant.

III.6.1.2 Méthodes spécifiques

➤ **Spectrophotométrie UV –visible**

L'avantage de cette méthode est la possibilité d'effectuer une lecture directe mais la quantification est moins spécifique.

C'est une méthode qui s'effectue rapidement comparée aux méthodes CLHP et CPG. De plus, elle nécessite moins de formation.

➤ **Chromatographie sur couche mince (CCM)**

Cette méthode est spécifique, mais la quantification et le seuil de détection sont insuffisants dans certains cas.

➤ **Chromatographie en phase liquide (HPLC)**

Cette méthode nécessite un appareil et un personnel qualifié.

Les avantages de cette méthode sont les suivants:

- une spécificité et un seuil de détection satisfaisants,
- une quantification précise,
- elle permet la mise en évidence de produits de dégradation.

➤ **Chromatographie gazeuse (CPG)**

Les caractéristiques sont comparables à celles de la CLHP, mais cette méthode est plus rarement employée, elle est surtout intéressante pour les composés volatils.

III.6.2 Analyses micro biologiques

La propreté microbiologique après nettoyage doit être aussi évaluée lors de la validation de nettoyage. Les mêmes équipements que ceux utilisés pour la recherche des traces du produit sont concernés.

CHAPITRE III : validation des procédés de nettoyage

A côté des méthodes de la Pharmacopée européenne, il existe d'autres méthodes qui permettent d'évaluer le niveau de contamination microbiologique d'une surface à partir d'un prélèvement.

Filtration sur membrane

Cette méthode ne convient qu'aux échantillons sous forme liquide, et l'obtention des résultats sept (07) jours minimum après l'analyse.

Ensemencement direct

Cette méthode est convienne aux échantillons solides ou liquides, peut dispenser d'un prélèvement pour le petit matériel, et l'obtention des résultats quatorze jours minimum après l'analyse.

Parmi les principales méthodes des analyses Microbiologiques on cite aussi :

- Test LAL ;
- ATP métrie, bioluminescence
- Epi fluorescence

III.6.3 Validation des méthodes d'analyse

Les critères de validation étudiés sont ceux utilisés couramment en chimie analytique:

a) Linéarité

C'est la capacité a fournir des réponses proportionnelles a la concentration en analyte à doser.

b) Fidélité

a) La respectabilité:

Mesures de la fidélité, lorsque les mesures sont faites par un même operateur, sur un même instrument, avec une méthode unique et dans un délai court.

b) La reproductibilité:

Permet d'évaluer la fidélité de la méthode dans des conditions d'exploitation variables de type:

- Opérateurs différents.
- Réactifs de différentes origines;
- Dosages réalisés sur plusieurs jours,
- Appareillage provenant de différents fabricants.

c) Identification des résidus

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.

d) Limite de détection

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.

- Limite de détection (LOD) : c'est la limite analytique pour laquelle une méthode d'analyse est capable de détecter la présence d'une molécule donnée.
- Limite de quantification (LOQ) : c'est la limite analytique pour laquelle une méthode d'analyse est capable de mesurer la quantité d'une molécule donnée.

e) Spécificité

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 (partie variable d'un anticorps ou d'un récepteur membranaire des lymphocytes T) 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).

- 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. 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.

CHAPITRE III : validation des procédés de nettoyage

En conclure que la validation de nettoyage est une démonstration documentée que les méthodes de nettoyage de l'équipement utilisées dans la fabrication et l'emballage permettent de réduire à un niveau acceptable tous les résidus et que le nettoyage et l'entreposage de routine de l'équipement ne donnent pas lieu à une prolifération microbienne.

Au cours de cette partie nous avons proposé des recommandations pratiques pour bâtir la méthodologie de validation. Cependant, le plan idéal n'existe pas. L'élément essentiel d'une validation d'un procédé de nettoyage réside dans une démarche logique et réaliste.

Dans le suivant chapitre (partie pratique), nous nous présenterons la démarche entreprise pour la validation des procédés de nettoyage du site de production de SAIDAL de CHERCHELL TIPAZA.

Partie
expérimentale

CHAPITRE IV

Matériel et méthode

Mon objectif est la validation du nettoyage des équipements destinés à la fabrication des médicaments de formes sèches (comprimés et sachets) au sein de l'entreprise SAIDAL.

Ce travail pratique dédié à prouver d'une manière scientifique et documentée que les procédés de nettoyage préétablis sont efficaces à rendre des équipements propres et éliminer tout risque associé à la contamination physique, chimique et microbiologique.

A cet effet, une stratégie rigoureuse a été mise en place pour bien clarifier les méthodes de prélèvement et les analyses associées.

IV.1 Matériels

Les équipements utilisés dans la fabrication et la répartition des formes sèches associés au petit matériel constituent une ligne d'équipements de production, ceci dit tous les produits passent par les équipements suivants : le bain, le mélangeur, le sécheur, le calibreur et il ya d'autres matériels comme la cuve de préparation tous ces équipements doivent être nettoyés et désinfectés pour les réutiliser.

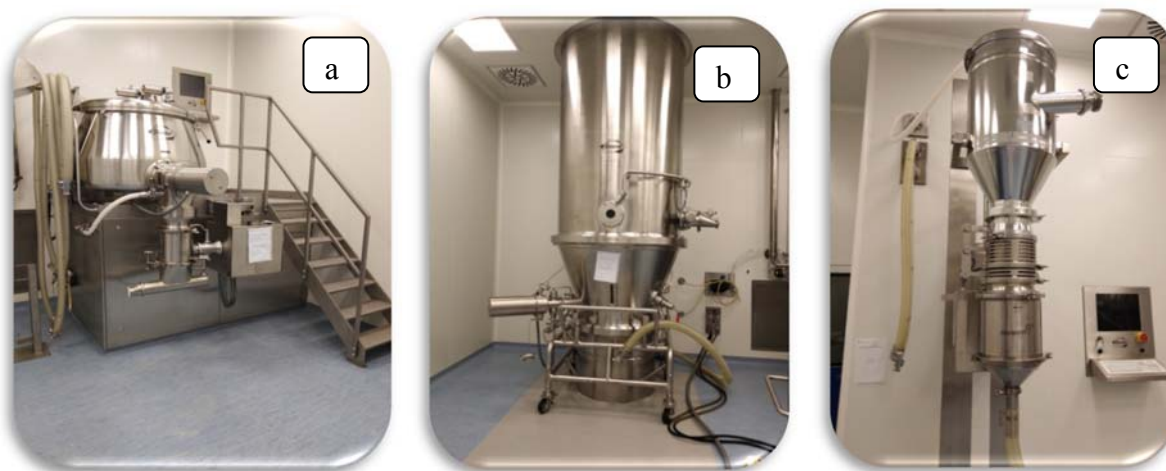


Figure IV. 1 : Mélangeur(a), sécheur(b), calibreur(c)



Figure IV.2 : Bain (e), Pièces démontées (f) , petit matériel(g), Cuve de solution (h)

IV.2 Méthodes de nettoyage

Il existe de nombreuses étapes de nettoyage et plusieurs méthodes en fonction de l'équipement :

IV.2.1 Bain, Pièces démontées, petit matériel, Cuve de solution

SAIDAL CHERCHALL utilise une méthode efficace pour nettoyer ces équipements que j'ai vue dans mon stage pratique ils sont comme suit :

A. Pré-rinçage

L'opérateur rince le matériel manuellement avec l'eau adoucie à 90°C pendant 20 min pour l'élimination des graisses.

B. Le nettoyage

L'opérateur nettoie le matériel manuellement avec l'eau adoucie et un détergent, le détergent est choisi en fonction du médicament fabriqué et du pourcentage de contamination, l'eau adoucie doit être à 90°C.

Cette opération prend 20min, le but de cette étape est la décontamination, la détergence et la désinfection du matériel.

C. Lavage

Le lavage se fait manuellement avec l'eau adoucie à 90°C dans le but d'éliminer les traces du détergent.

D. Rinçage final

Ce rinçage se fait avec de l'eau purifiée dans le but d'éliminer les traces de l'eau adoucie.

E. Le séchage

L'essuyage à l'alcool ; l'éthanol 70° est une pratique ayant pour objectif un séchage rapide des pièces.

IV.2.2 Mélangeur, sécheur, calibreur

A. Pré-rinçage

L'opérateur programme ces machines pour un rinçage automatique avec de l'eau adoucie à 90°C pendant 20 min pour l'élimination des graisses.

B. Le nettoyage

L'opérateur programme les machines pour effectuer un nettoyage automatique avec de l'eau adoucie et un détergent, le détergent est choisi en fonction du médicament fabriqué et du pourcentage de contamination, l'eau adoucie doit être à 90°C.

Cette opération prend 20min, le but de cette étape est la décontamination, la détergence et la désinfection du matériel.

C. Lavage

Le lavage est programmé automatiquement avec de l'eau adoucie à 90°C pendant 10min dans le but d'éliminer les traces du détergent.

D. Rinçage final

Ce rinçage se fait automatiquement en cours avec de l'eau purifiée pendant 10min dans le but d'éliminer les traces de l'eau adoucie.

E. Le séchage

Le séchage se fait automatiquement avec un Chauffage à l'aide d'un air traité.

IV.3 Les méthodes de prélèvements

Le prélèvement a pour objectif d'assurer que la méthode de nettoyage est suffisante pour éliminer les éléments de souillures (résidus ou traces de médicament)

Nous avons choisis un type de prélèvement à la recherche de contaminant chimique et/ou microbiologique. La méthode de prélèvement assurée par l'entreprise est la méthode indirecte (déjà mentionnée dans le précédent chapitre)

Toujours à la fin du nettoyage on récupère la dernière eau de rinçage dans un flacon et nous l'envoyant au laboratoire pour analyse.

- Le prélèvement par rinçage est réalisé dans un bêcher stérile, par l'eau purifiée de la façon suivante :



Figure IV.3 : flacon de prélèvement

- Rinçage du bêcher avec lequel le prélèvement serait effectué ; ces eaux de rinçage sont le blanc de prélèvement relatif à la contamination propre à l'eau purifiée.
- Rinçage de la pièce à l'eau purifiée, récupérer ces eaux de rinçage et les amener au laboratoire pour l'analyser.

IV.4 Méthodes d'analyse

IV.4.1 Analyses physicochimiques

Aspect

Il s'agit du contrôle du niveau organoleptique de la contamination résiduelle limité par l'absence de résidus visibles.

On a met 100ml de l'eau de rinçage des échantillons (matériels et équipements) dans un bêcher, puis les échantillons ont été évaluées de la propreté à l'œil nu

pH

Le pH mètre a été étalonné avant la mesure avec des solutions tampons à pH=7, pH=4 et pH=9.

Après rinçage de l'électrode en verre avec de l'eau purifiée, environ 100 ml de chaque échantillons à analyser (eaux de rinçage des matériels et équipements) ont été versés dans des bécher dans lequel est trempée l'électrode. On Laisse stabiliser un moment et on note le pH.

L'absorbance [200 à 400 nm]

On a mesurée L'absorbance par un spectrophotomètre afin de vérifier s'il ya une absorbance des contaminants et on utilisée l'eau purifie comme blanc.



Figure VI.4 : spectrophotomètre

Conductivité ($\mu\text{S}/\text{cm}$)

À l'aide d'une conductimètre nous mesurons la conductivité d'eau récupérer. Une eau est dite normale lorsque ça conductivité est: ≤ 4.3 à 20°C et ≤ 5.1 à 25°C .

On a préparé un litre de solution étalon de chlorure de potassium 0,1 M et 0,02 M. Puis on a rincé la cellule de mesure à l'eau distillée (plusieurs fois) puis avec la solution de KCl.

On a plongé la cellule dans la solution en prenant soin qu'elle soit complètement immergée, après un laps de temps on note la valeur de la résistance ou la conductance sur l'appareil.



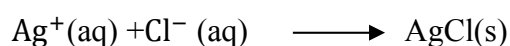
Figure VI.5 : conductimètre

Chlorures

SAIDAL CHERCHELL utilise une méthode pour rechercher les traces de détergent cette méthode est basé sur la recherche de chlorure dans l'eau de rinçage récupérée parce que tous les détergent qui utilise SAIDAL CHERCHELL contient du chlore.

En présence d'une solution de nitrate d'argent, l'ion chlorure Cl^- forme un solide appelé précipité. Ce précipité blanc noircit à la lumière. Ce sont les ions argent et les ions chlorure qui réagissent ensemble pour former le précipité.

Le précipité blanc résulte de la réaction entre les ions argent et chlorure selon l'équation chimique :



S'il ya du chlorure dans l'eau récupérer du dernier rinçage forme le précipité c'est à dire il ya une présence de détergent et le nettoyage n'est pas valide.

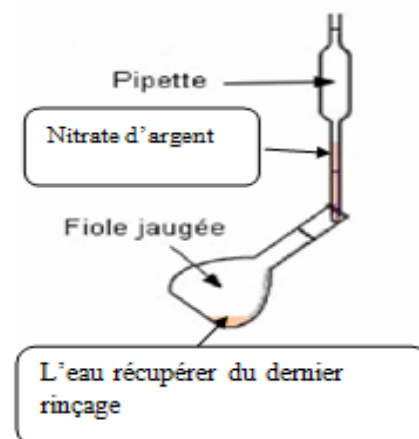


Figure IV.6: test de chlorure

✚ Substances oxydables

Ce test, pendant longtemps, était le seul essai qui pouvait tenter de prouver l'absence ou la présence très limitée de résidus organiques dans l'eau.

Un mélange de 10 ml de chaque eau de rinçage conditionnée en récipient, de 1 ml d'acide sulfurique dilué et de 0.05 ml de permanganate de potassium KMnO_4 (0.02M), a été chauffé à ébullition pendant 5min.



Figure IV.7 : l'eau de rinçage avec KMnO_4

IV.4.1.1 Analyses microbiologique

Les analyses microbiologie effectuées au niveau de l'entreprise SAIDAL CHERCHELL basées sur :

- Recherche des coliformes totaux (il faut avoir une absence) ;
- Recherche des pseudomonas aeruginosa (il faut avoir une absence) ;
- Le dénombrement des germes aérobies viables totaux (≤ 100 UFC/ml).

a) Recherche des coliformes totaux

Les bactéries coliformes existent dans les matières fécales mais peuvent également se développer dans certains milieux naturels (sols, eau, végétation): l'absence de coliformes

totaux ne signifie pas nécessairement que l'eau ne présente pas de risque pathogène. Les bactéries coliformes qui peuplent l'intestin peuvent être identifiées par leur tolérance à une température de 44-45°C. La présence de ces coliformes thermo tolérants est une preuve indiscutable d'une contamination par matières fécales.

Ces bactéries coliformes sont des bactéries en bâtonnet, Gram négatifs, oxydase négatif, aérobies ou anaérobies facultatifs. Les coliformes thermotolérants sont les colibacilles et E-coli. La norme: 0/100mL d'eau

o Protocole expérimental

On procède à la filtration sur membrane de 100mL d'eau de rinçage, puis l'échantillon a été transféré sur milieu gélosé nutritif (mise en culture).

o Matériel

- Matériel de stérilisation (four, autoclave ou autocuiseur).
- Etuve ou enceinte thermostatée 37°C $\pm$ 1°C.
- Matériel de microbiologie: boîtes de pétri stériles, pipettes 1mL stériles (usage unique), flacons stériles.
- Système de filtration sur membrane et membranes stériles, trompe à vide.
- Gélose au Tergitol 7.



Figure IV.8 : Gélose au Tergitol 7.



Figure IV.9 : Étuve

o Travail préparatoire

- Préparation de la gélose et conservation.

On a suivi les indications fournies avec la gélose au Tergitol 7, puis la stériliser en flacons de 100 mL à 200 mL.

- En zone stérile

On a coulé la gélose dans les boîtes de

pétri petit diamètre. On laissé refroidir (couvercle ouvert). Quand la gélose devienne solide, on ferme la boîte et on placé au réfrigérateur, gélose vers le haut.



Figure IV.10 : Système de filtration sur membrane

- Stérilisation des flacons de prélèvement

Nous mettons du coton cardé (hydrophobe) sur l'embouchure, recouvrir de papier aluminium. Nous les avons stérilisés au four à 170°C pendant 1 heure ; à l'autoclave à 120°C pendant 20 min ; dans une cocotte minute contenant un peu d'eau pendant 40 minutes après la mise en rotation de la soupape.



Figure IV.11 : membranes stériles

- Nous avons stérilisé le système de filtration, ou seulement la partie supérieure qui recueille l'échantillon d'eau. Puis nous avons entouré la partie à stériliser de papier aluminium. Après stérilisation, le produit à stériliser nous avons conservé dans le papier aluminium.

- o **Filtration sur membrane**

- Nous avons placé une zone stérile autour du bec Bunsen les boîtes de pétri avec gélose au Tergitol 7 et les pipettes stériles.
- On place la membrane stérile sur le système de filtration.
- Nous avons placé la trompe à vide.
- On agite le flacon vigoureusement.
- On verse 100 mL d'échantillon d'eau et filtrer en aspirant avec une trompe à vide.

- o **Ensemencement**

- On Mise en culture en zone stérile. On ouvre le système de filtration et on retire la membrane avec une pince stérile. la membrane sur la gélose, face contaminée en haut. Les éléments nutritifs de la gélose traversent la membrane, ce qui permet le développement des bactéries en surface.

- o **Incubation**

- On place les boîtes à l'étuve à 37°C (incuber les boîtes couvercle vers le bas pour que la condensation s'accumule dans le couvercle). Pour la recherche de coliformes, les boîtes à 37°C pendant 24 et 48 heures. Pour la recherche de coliformes thermotolérants, les boîtes à 44°C pendant 24 et 48 heures.

- b) **Dénombrement des germes aérobies viables totaux**

- o **Protocole expérimental**

On procède à la filtration sur membrane de 100mL d'eau puis l'échantillon A est transféré sur milieu gélosé de soja TSA (mise en culture).

La même procédure expérimentale est suivie pour le dénombrement des germes aérobies viables totaux (le même matériel, filtration, ensemencement, incubation), sauf la gélose on a utilisé la gélose Trypto-caséine soja (TSA), puis incubé à 37 °C pendant 24 et 48 heures.

c) Recherche des *pseudomonas aeruginosa*

o Protocole expérimental

On procède à la filtration sur membrane de 100mL d'eau puis la membrane est mise en culture sur la gélose cétrimide, puis incubé à 37 °C pendant 24 et 48 heures.

La même procédure expérimentale est suivie pour la recherche des *pseudomonas aeruginosa* (les mêmes conditions), sauf la gélose on a utilisé la gélose cétrimide.

CHAPITRE V

Résultats et discussions

V.1 Résultats des analyses physicochimiques

Les résultats des analyses physicochimiques des échantillons sont illustrés dans le tableau suivant :

Tableau V.1: Résultats d'analyse physicochimique des eaux de rinçage des équipements

Paramètres	Ph	Scanning de [200 à 400 nm]	Conductivité (μS/cm) (a titre indicatif)	Aspect	Chlorures	Substances oxydables	
Échantillons	Normes						
	6.5 à 7.5	Aucune absorbance significative	≤ 4.3 à 20°C ≤ 5.1 à 25°C	Liquide limpide, incolore et insipide	Pas de formation de précité (par réaction chimique avec nitrate d'argent)	La solution doit rester légèrement colorée en rose en présence de KMnO ₄	
Mélangeur	6.6	Aucune absorbance significative	4.3 à 20°C	Positive	Positive	Positive	valide
sécheur	6.8	Aucune absorbance significative	4.2 à 20°C	Positive	Positive	Positive	valide
Calibreur	7.1	Aucune absorbance significative	3.9 à 20°C	Positive	Positive	Positive	valide
Trémie	6.5	Aucune absorbance significative	4.0 à 20°C	Positive	Positive	Positive	valide
Bain 1000	6.9	Aucune absorbance significative	4.2 à 20°C	Positive	Positive	Positive	valide
Cuve de préparation de solution	6.9	Aucune absorbance significative	4.3 à 20°C	Positive	Positive	Positive	valide

o Discussions des résultats des analyses physicochimiques

D'après le tableau V.1, on constate clairement que la plupart des paramètres sont dans les normes alors les analyses physicochimiques sont valide.

Aspect

Après un certain temps (repos), l'eau de rinçage reste limpide, incolore et insipides ces caractéristiques sont reconnus par les sens humains.

pH

Le résultat du pH des différents échantillons est situé entre la norme inférieure qui est 6.5 et la norme supérieure de 7.5. Ce qui répond aux exigences de l'unité de production «SAIDAL», suivant les normes de la pharmacopée européenne.

Conductivité

D'après les résultats (voir tableau V.1) la conductivité de l'eau rinçage étant supérieure à la conductivité de l'eau purifiée cela signifie que la cuve ne contient pas des traces de molécules ionisées.

Ces résultats d'analyse sont donc conformes à la norme pharmacopée européenne version en vigueur.

Absorbance

Le résultat de l'étude par le spectrophotomètre sur l'eau de rinçage de la cuve nettoyée est représenté sur le tableau ci-dessus

On remarque une très faible absorbance (négligeable)

Afin de s'assurer de la propreté des équipements et des matériels, il est strictement obligatoire que les résultats des analyses microbiologiques soient conformes aux normes.

V.2 Résultats des analyses microbiologiques

Après la période d'incubation, la lecture des résultats de dénombrement des germes aérobies viables totaux a été effectuée par un comptage des colonies, alors que la lecture des résultats de la recherche des *pseudomonas aeruginosa* et des coliformes a été effectuée par l'observation à l'œil nu.

Tableau V.2: Résultats d'analyse microbiologie des eaux de rinçage des équipements

Paramètres	Dénombrement des germes aérobies viables totaux	Recherche des pseudomonas aeruginosa	Recherche des coliformes totaux	
	Normes			
	≤100 UFC/ml	Absence	Absence	Valide
Échantillons				
Mélangeur	11	Absence	Absence	Valide
Sécheur	13	Absence	Absence	Valide
Calibreur	21	Absence	Absence	Valide
Trémie	10	Absence	Absence	Valide
Bain 1000	12	Absence	Absence	Valide
Cuve de préparation de solution	11	Absence	Absence	Valide

o Discussion des Résultats des analyses microbiologiques

Les résultats obtenus du dénombrement des germes aérobies viables totaux varie de 10 jusqu'à 21 colonies, le nombre d'UFC est toujours inférieur à 100 UFC/ ml, ce qui confirme que l'eau de rinçage des différents échantillons est désinfectée et conforme aux normes.

Les résultats obtenus montrent l'absence totale de Pseudomonas aeruginosa et de coliformes totaux. Cette absence signifie que la substance analysée est conforme.

Donc le tableau V.2 indique que tous les résultats appartiennent à l'intervalle de spécification. Ce qui montre que les résultats obtenus sont conformes.

V.3 Validation de nettoyage

Après la validation de nettoyage des équipements et matériels, les procédures de nettoyage sont redésignées et les rapports de validité et ou conformité des la méthode de nettoyage sont rédigés et approuvés, et que ce matériel est prêt d'être réutiliser (l'attestation de conformité est collée sur l'équipement pour informé qu'il prêt) figure V.1.



The image shows a document titled "ATTESTATION DE PROPRETÉ DE L'ÉQUIPEMENT" (Equipment Cleanliness Certificate). At the top left is the SAIDAL logo and the word "IMPRIMÉ". To the right, it lists "Référence : IMP.02 (PR.SP-CHE.PRO.05)", "Version : 01", and "Page : 1 sur 1". A red stamp in the upper right corner reads "COPIE CONFORME". The main body of the form contains several fields for completion: "Équipement :", "Produit précédent N° de lot", "Date et heure de nettoyage :", "Type de nettoyage : Majeur ☐ Mineur ☐", and "Nettoyé par Signature". At the bottom, a large box contains the text "ÉQUIPEMENT NETTOYÉ".

Figure V.1 : attestation de propreté de l'équipement

On conclut que les équipements de fabrication de SAIDAL CHERCHELL sont visuellement propres, dépourvus de toute sorte d'odeur et les résultats de l'analyse microbiologique sont conformes aux limites d'acceptation microbiologiques prédéfinies, donc les procédures de nettoyage des équipements de fabrication de SAIDAL CHERCHELL sont validées au point de vue microbiologique.

Le contrôle des résultats est effectué à intervalles de temps réguliers. Étant donné que l'efficacité du procédé a été démontrée par la validation, ces contrôles de routine peuvent être simplifiés et allégés (plus rapides, moins coûteux, moins fréquents et moins nombreux).

Les résultats doivent donner lieu à un enregistrement pour permettre une analyse de tendance. Ces contrôles peuvent également mettre en évidence une dérive du procédé de nettoyage, cette éventualité devant donner lieu à la mise en application d'actions correctives.

La qualité du nettoyage repose sur une bonne application des procédés. C'est pourquoi, en plus des contrôles, le suivi doit inclure des audits de nettoyage. Ceux-ci permettent de vérifier que les moyens humains et matériels mis en œuvre sont toujours adéquats (suivi de qualification du matériel, de formation du personnel). Il est nécessaire d'établir un calendrier précis des audits pour suivre la constance dans le temps des opérations de nettoyage.

La validation de nettoyage est une approche méthodique, scientifique et documentée qui permet de prouver l'efficacité d'un (des) procédé (s) de nettoyage à réduire les contaminants potentiels (microbiologiques, particulaire, chimiques, etc.) à un niveau inférieur aux limites acceptables.

La démarche de la validation de nettoyage a consisté en premier lieu à préparer l'environnement nécessaire pour la réalisation de ce projet ASSURANCE QUALITE.

Cet environnement nécessite les éléments suivants :

- Développement et mise en œuvre des procédures de nettoyage (SOPs) pour chaque type d'équipement, et ce de manière détaillée et adaptable à la configuration des différents équipements et des produits fabriqués.
- Formation et sensibilisation du personnel aux SOP de nettoyage
- Initiation à la stratégie de la VN (pour fixer certains détails qui se manifestent sous formes de contraintes).
- Diagnostic des ateliers de production des formes pâteuses et établissement d'une liste des équipements (pièces, surfaces, etc.) ainsi qu'une liste de produits fabriqués (composition, dosage, taille de lot, etc.)
- Établissement de la documentation nécessaire pour la VN.

CONCLUSION

Conclusion

La validation de nettoyage exige une préparation rigoureuse ainsi qu'une planification précise dans le processus de nettoyage d'équipements industriels pharmaceutiques. Nous avons l'opportunité d'apprendre à adapter la démarche de la validation de nettoyage à notre propre standard opération procédures de nettoyage des équipements.

Le programme de validation du nettoyage doit comporter des procédés de nettoyages détaillés, un bon programme de formation, un protocole de validation, des méthodes d'analyses chimiques et microbiologiques validées, un programme de contrôle des changements, un rapport final et les vérifications nécessaires pour assurer la conformité.

L'objectif de cette étude consiste en l'analyse physico-chimique et microbiologique des eaux de nettoyage et ce dans le but d'établir la conformité de toutes les étapes et/ou les procédures de nettoyage avec la norme pharmacopée européenne 8^{ème} édition.

Différentes analyses de contrôle physico-chimiques ont été réalisées au niveau du laboratoire de contrôle de l'entreprise SAIDAL : conductivité, pH, absorbance ...etc.

Les résultats obtenus, de ces tests, permettant de conclure que tous les équipements testées sont conformes.

Le contrôle microbiologique des eaux de nettoyage se basant sur le dénombrement des germes aérobies viables totaux, ainsi la recherche des *pseudomonas aeruginosa* et des coliformes montre une absence de développement microbien sur tous les milieux de cultures. En se référant principalement à la Pharmacopée Européenne 8^{ème} édition, les essais ont montré que le procédé de nettoyage suivi par l'entreprise SAIDAL sont de qualité satisfaisante.

Bibliographie

- [1] : <http://www.saidalgroupe.dz>
- [2] : Z.Orphee, « contrôle analytique des médicaments à base d'albendazole et de Mébendazole vendus en République de Guinée - cas de la ville de Conakry ». Université de Ghinia, thèse de doctorat.2008. pp 42-54.
- [3] : Talbert M.- Willoquet G. et Labayle D. 2001, Guide pharmaco, Edition Lamare, France, pp : 25-44.
- [4] : ICH Q10. Système qualité pharmaceutique. (2013).
- [5] : Holloway.K . (2004). Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques, guide pratique
- [6] : Lemor, A. Directives COV et alternative lipochimique: peintures, encres, nettoyage, dégraissage.... Oléagineux, Corps gras, Lipides, (2006). 13(2-3), 171-177.
- [7] : F.Sliwinski, Le nettoyage, un élément majeur de l'assurance qualité : techniques et validation, Th D Pharm, Lille, 1995.
- [8] : E. Lamouille, De la mise au point à la validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique, Ph D Pharm, Clermont I, 2004
- [9] : Gil Bismuth, Shosh Neumann. Cleaning validation. A practical approach. CRC Press LLC. 2000.
- [10] : D. Kluger, Pochard, Mrozek, Schlusser, Vogele, Bousser et al, Hygiène en industrie alimentaire, Henkel France SA, 1981, 116 p.
- [11] : Baricault, A. (2014). Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique: cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage.
- [12] : Comptoir de la droguerie. Schéma du Cercle de Sinner. [En ligne]. 2010 janvier Consultable à l'URL : <http://www.comptoirdroguerie>.
- [13] : Oursel M-H, Bonissent D, Diversey J. La chimie de base du nettoyage. Salles propres.2007 Avril ; 49 : 18-21
- [14] : M.N Leclercq Perlat, J.P. Tissier, J.Y. Leveau, J.F Mescle, M. Bouix, T.Benezech, C.Bousser, M.Bitner, J.C. Catonne, R.Tournier, M. Lalande, Remy Zusatz, Guy Montlahuc, A.Gillet,J. Criquelion, F.Durand, F.Olivier, G.Rauwel, F.Sabat,J.Vincent, H.G.Kessler ,M.N Bellon Fontaine, A.Vernhet, L.Lavielle. Nettoyage ,Désinfection Et Hygiene Dans Les Bioindustries. 1999.
- [15] : université henri poincare - nancy 1. Faculté de pharmacie. Validation des pré-requis, principe et application au cas particulier d'une centrale de pesées par claire balzan, Thèse. 2008.

- [16] : Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage Ameline BaricaultHAL Id: dumas-01110167 <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110167> . 2015
- [17] : FDA, Guide to inspections of validation cleaning processes, July 1993.
- [18] : Bis, ANSM, Bonnes Pratiques de Fabrication. Version 2014/1

Résumé

L'industrie pharmaceutique est un secteur d'activité soumis à de nombreuses contraintes réglementaires. Elle doit garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité de ses médicaments en prouvant que leur fabrication s'effectue dans des locaux et des équipements maîtrisés et propres. Un des outils de l'assurance qualité mis en œuvre pour répondre à ces exigences est la validation des procédés de nettoyage.

Le travail présenté a porté sur le contrôle de la qualité physico-chimique et microbiologique des eaux de nettoyage.

Les propriétés physico-chimiques tel que le pH, la conductivité ...etc., sont conformes.

Le contrôle microbiologique est avérée conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne.

Les résultats ont montrées que le procédé de nettoyage suivi par l'entreprise SAIDAL est de qualité satisfaisante.

Mot clés :

Contrôle physico-chimique, Contrôle microbiologique, Validation, Nettoyage, Conforme.

summary

The pharmaceutical industry is a business sector subject to numerous regulatory constraints. It must guarantee the quality, effectiveness and safety of its medicines by proving that their manufacture takes place in premises and equipment controlled and clean. One of the quality assurance tools implemented to meet these requirements is the validation of cleaning processes. The work presented focused on the control of the physicochemical and microbiological quality of the cleaning water. The physicochemical properties such as pH, conductivity, etc., are consistent. The microbiological control is proven in accordance with the standards of the European Pharmacopoeia. The results showed that the cleaning process followed by the company SAIDAL is of satisfactory quality.

Keywords :

Physico-chemical control, Microbiological control, Validation, Cleaning, Conform.