



## Département de Génie de Procédés

### Rapport de soutenance

En vue de l'obtention du diplôme

de Licence professionnalisant en :

Génie Chimique

**Thème :**

**Validation du procédé de nettoyage des équipements de  
fabrication du Paracétamol**

**Réalisé par :**

- M<sup>elle</sup> Katia KEDRI

**Devant le jury composé de :**

- Pr BOUTICHE Ahmed
- M<sup>r</sup> BELKACMI Samir
- M<sup>me</sup> MERAKCHI Akila

Président

Examinateur

Encadreur

**Tuteur de l'entreprise :**

- M<sup>r</sup> ANNOU Mohamed

Chef de service contrôle qualité

# Remerciement

## ***A ma famille***

*J'exprime tout mon remerciement chaleureux à ma famille qui m'a toujours supporté et leur confiance à moi, et pour m'avoir permis de poursuivre mes études dans les meilleures conditions. Votre présence et vos encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais.*

**« Que Dieu vous protège et vous prête bonne santé et longue vie »**

## ***A madame A.MERAKCHI***

*Je vous remercie d'avoir accepté d'être ma promotrice, de diriger mon travail et de m'avoir suivie et encouragée pendant tous ces jours là*

*Merci pour votre aide et vos conseils avisés tout au long ce travail*

## ***Je remercie bien évidemment***

*Les membres de jury qui ont accepté avec amabilité d'examiner mon travail.*

*Le personnel de l'entreprise SANOFI « Winthrop Pharma » et plus particulièrement Monsieur BENZIDANE directeur des ressources humaines qui a eu l'amabilité de m'accueillir comme stagiaire au sein de la société*

*Je tiens également à remercier l'ensemble du personnel de l'entreprise SANOFI « WINTHROP PHARMA » surtout l'équipe de « laboratoire de contrôle de qualité » qui m'ont formée pendant tous ces trois mois et pour leurs aides qu'ils m'ont apportés durant la période de mon stage pratique.*

# *Dédicace*

## ***Je dédie ce travail***

*A mon père, mon pilier, merci d'avoir toujours été la pour moi*

*A ma mère merci pour votre soutien inconditionnel, vous m'avez toujours soutenue dans les moments difficiles, ce qui m'a permis de garder confiance en moi*

*A MES FRERES merci pour votre amour, Pour tous vos sacrifices*

***« Que Dieu vous protège et vous prête bonne santé et longue vie »***

*A mes amies LEILA RADIA KARIMA HANIA DYHIA LAMIA LAYSSA SIHEM*

*MAYASSA KARIMA SARAH DOUNIA tous les souvenirs passés et à venir sont chers*

*à mon cœur*

***« Que notre amitié dure pour toujours »***

*A tous les professeurs qui m'ont enseigné.*

***Katia***

# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

## **CHAPITRE I**

### **PRESENTATION DE L'ENTREPRISE**

## **CHAPITRE II**

### **GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS**

II.1. Les médicaments.....	4
II.1.1. Définition.....	4
II.1.2. Principales composantes d'un médicament.....	4
II.1.3. Les formes pharmaceutiques d'un médicament.....	5
II.1.4. Les voies d'administration d'un médicament.....	5
II.1.5. Caractéristiques des médicaments.....	6
II.1.6. Méthodes générales d'analyse des médicaments.....	7
II.2. Validation des procédés de nettoyage dans les industries pharmaceutiques.....	9
II.2.1. Le nettoyage.....	9
II.2.2. La contamination.....	9
II.2.3. La validation des procédés de nettoyage.....	11
II.2.3.1. Définition.....	11
II.2.3.2. Objectif.....	11
II.2.3.3. Recensement des équipements concernés.....	11
II.2.3.4. Organisation documentaire autour d'une validation de nettoyage.....	12
II.2.3.5. Principe de validation de nettoyage.....	13
II.2.3.6. Choix des divers paramètres à considérer pour la validation.....	13

## **CHAPITRE III**

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

III.1. MATERIEL ET METHODES.....	16
III.1.1. Matériel.....	16
III.1.2. Méthode.....	20
III.1.2.1. Conditions chromatographiques .....	20
III.1.2.2.Méthode de prélèvement par écouvillonnage.....	20
III.2. RESULTATS ET DISCUSSIONS.....	26
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>33</b>

## *Liste des abréviations*

**BPF** : BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

**C.A** : CRITERE D'ACCEPTATION

**FDA**: FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

**HPLC**: CHROMOTOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE

**PA** : PRINCIPE ACTIF

**UV**: ULTRA VIOLET

**WPS**: WINTHROP PHARMA SAIDAL

**VN**: VALIDATION DU NETTOYAGE

# Liste des figures

---

<b>Fig. I.1.</b> La société SANOFI.....	2
<b>Fig. I. 2.</b> Organigramme de l'entreprise.....	3
<b>Fig. II .1.</b> Les différentes voies d'administration du médicament.....	6
<b>Fig. II .2.</b> Les éléments fondamentaux d'une étiquette.....	7
<b>Fig. II.3.</b> Caractères organoleptiques.....	8
<b>Fig. II.1.</b> Diagramme 6M représentant les sources de contamination.....	10
<b>Fig. II.2.</b> Prélèvement directe.....	14
<b>Fig.III.1.</b> Les deux phases de l'injection avec une boucle.....	17
<b>Fig.III.2.</b> Principe de détecteur UV.....	18
<b>Fig.III.3.</b> Principe de fonctionnement de l'HPLC.....	19
<b>Fig. III.4.</b> Solvant de mise en solution.....	20
<b>Fig. III.5.</b> Balance analytique.....	21
<b>Fig. III.6.</b> Agitateur à ultra-sons.....	21
<b>Fig. III.7.</b> Procédure de contamination des plaques.....	22
<b>Fig.III.8.</b> Matériel de prélèvement des traceurs.....	23
<b>Fig.III.9.</b> Témoin paracétamol à 50%.....	26
<b>Fig. III.10.</b> Témoin + écouvillon a 50%.....	26
<b>Fig. III.11.</b> Essai a 50%.....	26
<b>Fig.III.12.</b> Témoin paracétamol à 75 %.....	26
<b>Fig. III.13.</b> Témoin + écouvillon a 75 %.....	26
<b>Fig. III.14.</b> Essai a 75%.....	27
<b>Fig.III.15.</b> Témoin paracétamol à 100%.....	27

<b>Fig. III.16.</b> Témoin+ écouvillon à 100%.....	27
<b>Fig. III. 17.</b> Essai a 100%.....	27
<b>Fig. III.18.</b> Témoin paracétamol à 120%.....	28
<b>Fig. III.19.</b> Témoin+écouvillon à 120%.....	28
<b>Fig.III.20.</b> Essai à 120%.....	28
<b>Fig. III.21.</b> Témoin paracétamol à 150%.....	28
<b>Fig. III.22.</b> Témoin+écouvillon à 150%.....	28
<b>Fig. III.23.</b> Essai à 150%.....	29

# Liste des tableaux

---

<b>Tableau II.1.</b> Avantages et inconvénients de l'écouvillonnage.....	14
<b>Tableau II.2.</b> Avantages et inconvénients du rinçage supplémentaire.....	15
<b>Tableau III.1.</b> Les solutions de référence.....	21
<b>Tableau III.2.</b> Traitement des écouvillons par extraction.....	25

# *INTRODUCTION*

Aujourd'hui, le médicament est l'un des produits les plus contrôlés et les plus sécurisés dans un secteur industriel. Un médicament est exposé à des risques de contamination lors de sa production, soit une contamination chimique, microbiologique, particulière ou bien contamination croisée lorsqu'elle est due à l'utilisation d'un même équipement pour la fabrication de produits différents. Actuellement le sujet développé touche un domaine de toute industrie pharmaceutique ou autre industrie qui est la validation des procédés de nettoyage.

La validation des procédés de nettoyage est un outil de la maîtrise de la qualité car il contribue à garantir un produit fini de qualité sûre pour le patient, elle est apparue dans l'industrie pharmaceutique dans le but de diminuer les risques de contaminations croisées entre produit.

Ce travail comporte deux parties essentielles :

Une partie théorique comportant des notions générales sur les médicaments, le nettoyage, la contamination, la validation de nettoyage et les principales méthodes (prélèvement, analyse) nécessaire à la réalisation d'un programme de validation de nettoyage.

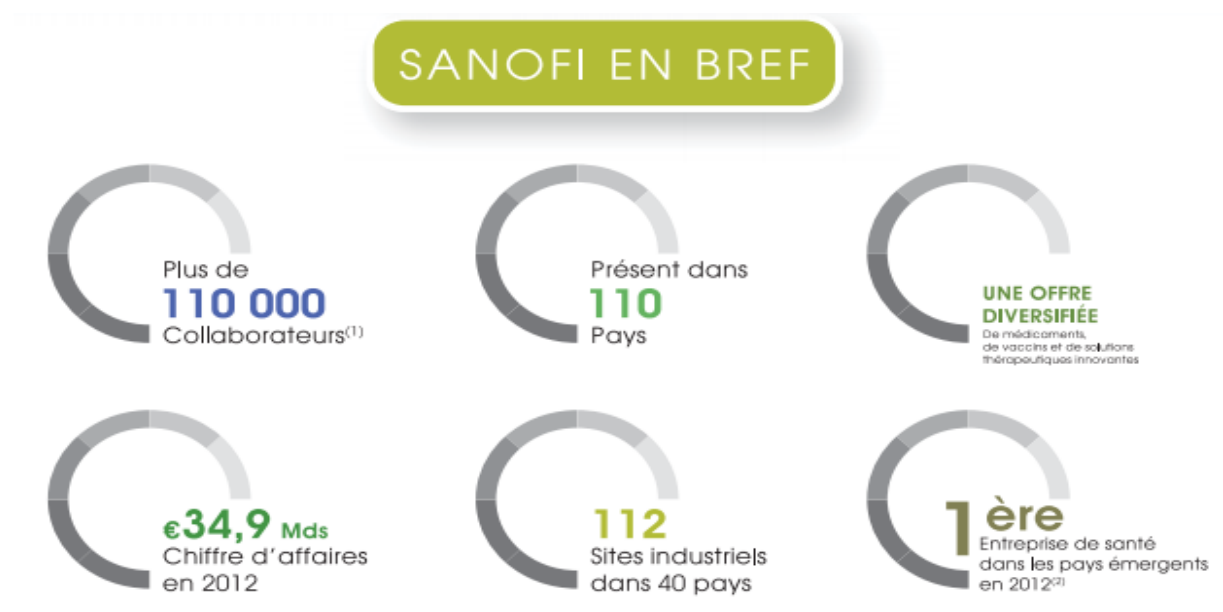
Et une deuxième partie qui est une application pratique de validation du nettoyage aux équipements de production pour forme sèche.

# ***CHAPITRE I***

## *Présentation de l'entreprise*

Sanofi est une société française créée en 1973 et spécialisée dans la fabrication de médicaments utilisés dans le traitement de plusieurs maladies chroniques, dermatologiques, infectieuses et cancérigènes, ... Elle est présente aujourd'hui dans quatre vingt pays pour satisfaire les besoins des patients dans le monde entier. Elle emploie plus de 12200 collaborateurs et génère un chiffre d'affaire de 32, 951 milliards d'euros. En outre, la compagnie s'engage à produire aussi plusieurs marques de médicaments à usage animalier occupant une grande partie du marché mondial.

En Algérie, le groupe possède deux usines à Alger, dédiées à la production des médicaments solides et liquides, gérées ainsi par 750 employés algériens, alors qu'il se prépare actuellement pour l'inauguration d'une nouvelle boîte de fabrication afin d'augmenter sa part et ses revenus dans le pays.



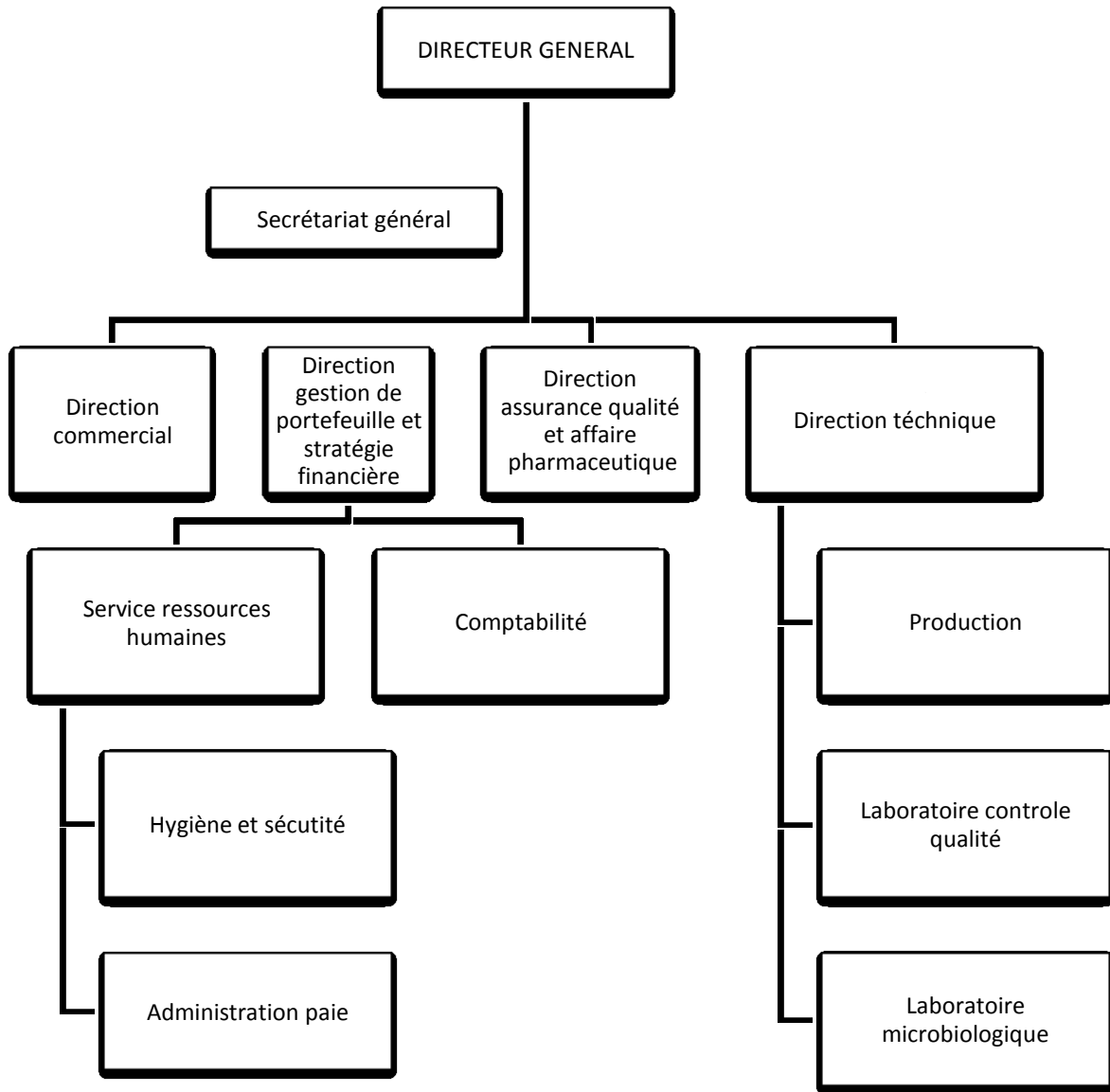
**Fig. I.1.** La société SANOFI.

Le groupe Sanofi est présent en Algérie par les deux entités légales :

- Winthrop Pharma SAIDAL spa : production, importation de produits pharmaceutiques ; distribution, promotion et information médicale. Winthrop Pharma SAIDAL spa est une société par action ayant pour vocation la production locale de spécialités pharmaceutiques. Le site de production a été construit entre 1999 et 2001 sous forme de

joint-venture entre Rhone-Poulenc Rorer (entreprise franco-américaine) à 70% et le groupe SAIDAL 30% qui est une entreprise étatique algérienne.

- Sanofi Aventis Algérie : production ; importation de produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques ; distribution, promotion et information médicale.



**Fig. I. 2.** Organigramme de l'entreprise.

# CHAPITRE II

## *Généralités sur les médicaments*

**II.1. Les médicaments****II.1.1. Définition**

Le médicament est toute substance qui possède des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies. Par extension, on le considère comme tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier une fonction organique [1].

**II.1.2. Principales composantes d'un médicament**

Le médicament est composé de deux sortes de substances :

- a) **Principe actif** : Le ou les principes actifs sont constitués d'une quantité de molécules actives (dose) ayant un effet pharmacologique démontré et un intérêt thérapeutique également démontré cliniquement. Il est à noter que toute substance pharmacologiquement active ne constitue pas nécessairement la base d'un médicament et encore moins d'une thérapie médicamenteuse [2].
- b) **Excipient** : L'excipient est tout composant autre que le principe actif, qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif, ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité par le patient, la facilité de fabrication. La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients. Les excipients utilisés en pharmacie sont extrêmement nombreux, ce qui s'explique d'une part, par la diversité des caractéristiques physiques et chimiques des principes actifs, dont ils doivent être auxiliaires, et, d'autre part, par la variété des rôles qu'ils ont à jouer :

- D'améliorer l'efficacité du principe actif.
- D'assurer la stabilité et par conséquent la conservation jusqu'à la limite d'utilisation fixée.
- Une seule propriété est commune à tous les excipients : l'inertie.
- Inertie vis-à-vis du principe actif.
- Inertie vis-à-vis du matériau de conditionnement.
- Inertie vis-à-vis de l'organisme [3].

### II.1.3. Les formes pharmaceutiques d'un médicament

La forme pharmaceutique d'un médicament est la présentation physique du médicament.

- **Les comprimés** : ce sont des préparations de consistance solide, de formes diverses (ovales, ronds, ...). On distingue les comprimés à avaler et les comprimés à usage gynécologique.
- **Les gélules** : ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.
- **Les sirops** : ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.
- **Les suspensions** : ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon.
- **Les pommades** : ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).
- **Les collyres** : ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'œil. Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination.
- **Les préparations injectables** : ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient.

### II.1.4. Les voies d'administration d'un médicament

Il est bien évidemment nécessaire d'introduire les médicaments dans l'organisme pour qu'ils aient une activité et les différentes façons de les faire entrer dans l'organisme sont nombreuses. Chaque voie est adaptée à une utilisation particulière et cette adaptation résulte précisément des caractéristiques de la voie d'administration.

- **La voie orale :** La voie orale est la voie la plus classique d'administration des médicaments, le médicament est dégluti et sera résorbé le long du trajet digestif.
- **La voie parentérale :** Elle Consiste en l'administration du médicament par pénétration à travers la peau (injection du produit à l'intérieur du corps à l'aide d'une seringue). On distingue : la voie intra dermique, sous cutanée, intra musculaire, intra veineuse, intra artérielle, intra rachidienne, intra cardiaque, intra articulaire et la voie épidurale.
- **La voie cutanée :** La voie cutanée consiste en l'application des médicaments sur la peau, soit pour une action locale, soit pour une action générale après pénétration à travers les différentes couches cellulaires et diffusion par la circulation sanguine.
- **Autres voies :** la voie rectale ; la voie pulmonaire; la voie ORL; la voie oculaire.

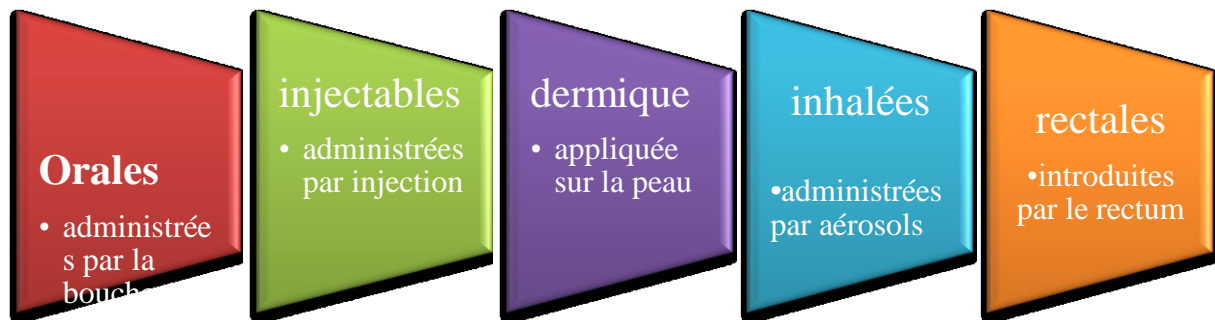


Fig. II.1. Les différentes voies d'administration du médicament.

### II.1.5. Caractéristiques des médicaments

En se référant aux pharmacopées, il se dégage que les caractéristiques les plus importantes pour établir la qualité d'un médicament sont : l'identité, la pureté, l'activité, l'uniformité, la biodisponibilité et la péremption [1].

En ce qui concerne l'identité des constituants du médicament, le principe actif, l'excipient et l'adjuvant déclarés doivent être présents dans le produit. De même la forme pharmaceutique doit correspondre à ce qui est annoncé sur l'emballage [1].

Quant à la pureté, en dehors des principes actifs, les excipients et les adjuvants, les médicaments ne doivent pas contenir de substances potentiellement toxiques. Ces dernières peuvent provenir du processus d'obtention du principe actif ou excipients, de mauvaises conditions de conservation pouvant donner naissance aux produits de dégradation inactifs ou nocifs [1].

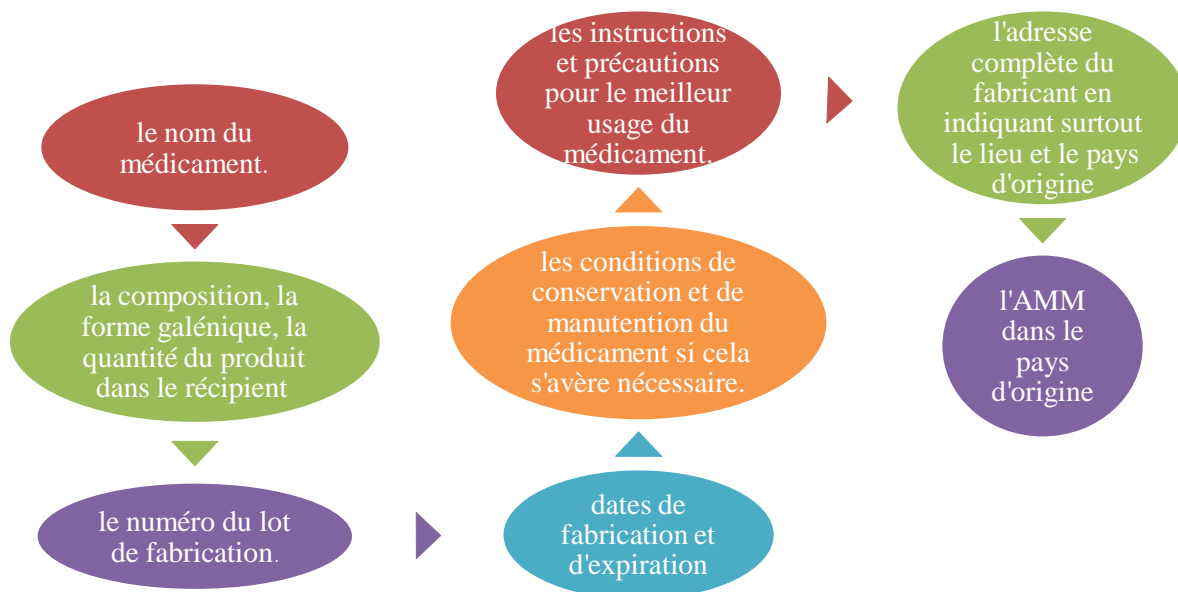
L'activité du médicament est due au principe actif qu'il contient. Le principe actif du médicament doit avoir une action thérapeutique confirmée à celle déclarée sur l'étiquette du produit. Lorsque le médicament contient plusieurs principes actifs, cette information doit être mentionnée sur l'emballage [1].

La qualité d'un médicament peut être aussi évaluée par l'uniformité de sa forme pharmaceutique. En effet la couleur, la taille, le poids et la forme du médicament ne doivent pas varier dans un même lot ou d'un lot à l'autre. La biodisponibilité est représentée par la mesure de la fraction d'une dose administrée d'un médicament qui atteint effectivement la circulation générale et la vitesse avec laquelle le médicament parvient dans la circulation générale. Ces paramètres extrêmement importants qui permettent de comparer deux médicaments contenant le même principe actif en prenant l'un d'entre eux comme référence [1].

La date de péremption est une caractéristique importante et légale qui doit figurer de façon explicite sur tout médicament. C'est une date au-delà de laquelle le fabricant ne garantit plus l'efficacité et l'innocuité du médicament et décline toute responsabilité en cas d'effets non attendus, indésirables ou dangereux survenus lors de l'utilisation du produit [1].

**II.1.6. Méthodes générales d'analyse des médicaments**

a) **Contrôle de l'étiquette** : L'étiquette est un élément important quant à l'assurance et au contrôle de qualité des médicaments. Elle constitue la carte d'identité pour chaque médicament, elle comporte les éléments fondamentaux ci-après [1]:



**Fig. II.2.** Les éléments fondamentaux d'une étiquette.

D'une manière générale, les éléments de l'étiquette peuvent être imprimés sur un papier pour être collés sur le récipient ou placés à l'intérieur de l'emballage sous forme de notice ou encore directement sur le récipient [1]. Par ailleurs, les informations de l'étiquette sont aussi reprises sur l'emballage et même sur les emballages unitaires. Si ces derniers sont trop petits pour porter une étiquette complète, on doit y signaler au moins le nom du produit, la teneur en principe actif, le numéro du lot de fabrication, les dates de fabrication et d'expiration ainsi que le nom du fabricant [1].

- b) **Contrôle des comprimés** : Plusieurs tests sont à réaliser pour le contrôle de qualité des comprimés. Il s'agit des caractères organoleptiques, des essais d'uniformité de masse, de pureté, de friabilité, de délitement ou de désagrégation, de dissolution et de dosage [1].

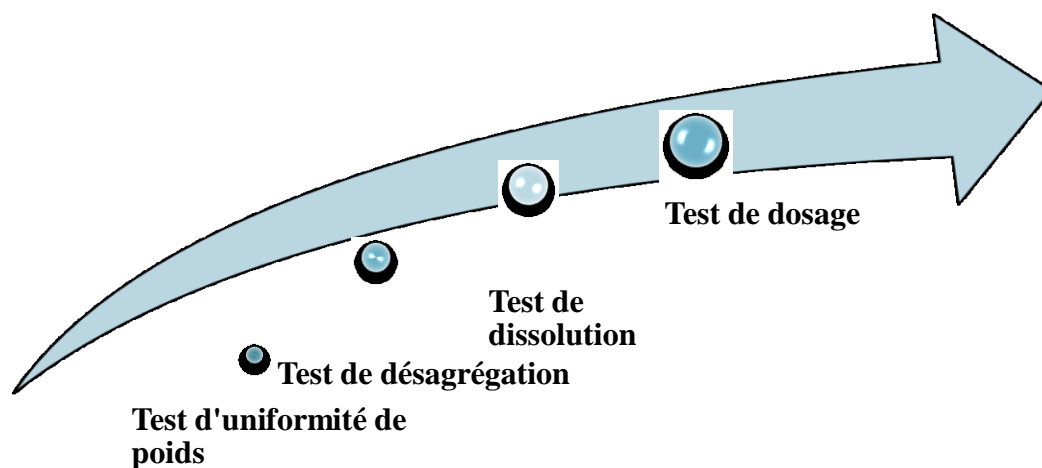


Fig. II.3. Tests organoleptiques.

- c) **Analyses qualitative et quantitative** : L'analyse qualitative est réalisée généralement après extraction du ou des principes actifs dans le comprimé à l'aide des solvants appropriés. Les réactifs d'identification sont indiqués pour chaque type de principe actif. Pour arriver à réaliser cette analyse, on recourt souvent aux méthodes chimiques et aux techniques de chromatographie [1]. Toutefois, les fabricants, les formulaires et pharmacopées s'arrangent pour mettre au point des méthodes et techniques très simples, applicables à tout moment tant pour l'identification des principes actifs que pour la recherche des impuretés [1].

**II.2. Validation des procédés de nettoyage dans les industries pharmaceutiques****II.2.1. Le nettoyage****• Définition**

Le nettoyage est « l'action de séparer et d'éliminer les souillures généralement visible d'une surface. L'objectif à atteindre est du domaine de la propreté visuelle » [4]

Autrement dit c'est : « Les mesures prises pour l'élimination d'un produit dont sa présence à l'état de traces dans un autre produit présente un risque mineur » [4]

**• Objectif du nettoyage dans les industries pharmaceutiques**

L'objectif du nettoyage est d'éliminer toutes traces de contaminants afin de maîtriser du mieux possible les risques de contaminations croisées. Le nettoyage des équipements fait partie des opérations déterminantes dans le processus de production d'un produit pharmaceutique. Ces Operations contribuent à diminuer le risque de contamination en cours de fabrication.

**II.2.2. La contamination****a) Définition**

L'introduction non désirée des impuretés chimiques, microbiennes ou particulaires dans les matières premières ou intermédiaires pendant l'échantillonnage, la production, le conditionnement et le reconditionnement. [5]

La contamination croisée est la contamination d'une matière première, produit intermédiaire, ou produit fini avec une autre matière première ou produit pendant la production [5]. On peut distinguer 2 types de contamination croisée [6] :

- **La contamination successive** : elle est rencontrée quand un même équipement est utilisé pour fabriquer deux produits différents. Un résidu du précédent produit resté dans l'équipement vient contaminer la fabrication suivante.
- **La contamination simultanée** : elle peut subvenir lorsque deux produits différents sont fabriqués de façon simultanée dans deux zones proches. Le personnel et le matériel peuvent être à l'origine d'une telle contamination en transportant du produit d'une zone vers une autre. Il faudra donc mettre en place une maîtrise des flux pour que les flux ne se croisent jamais.

- b) **Les types de contaminations :** Il existe trois types de contaminations : la contamination particulaire, la contamination microbiologique et la contamination chimique.
- **Les contaminants particuliers :** les contaminants particuliers sont des substances (particules inertes, poussières, fibres, bouts de plastiques ou toutes autres substances) qui ne font pas parties de la composition du produit fabriqué. Ces contaminants peuvent provenir de différentes sources : humaine, usure des équipements, matières premières, excipients, ... Cette contamination particulaire fait l'objet d'un comptage particulaire. Pour une taille de particules données, il existe un nombre maximal de particules par unité de volume en fonction du classement de la zone de travail.
  - **Les contaminants chimiques :** Il s'agit de résidus de principes actifs, de produits de dégradation ou d'agent de nettoyage. Ce sont des contaminants qui font l'objet d'un suivi quantitatif car il est possible de calculer des critères d'acceptation pour chaque type de contaminants chimiques.
  - **Les contaminants microbiologiques :** 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) **Les sources de contamination**

Il est possible de résumer les différentes sources de contamination par la méthode 6M

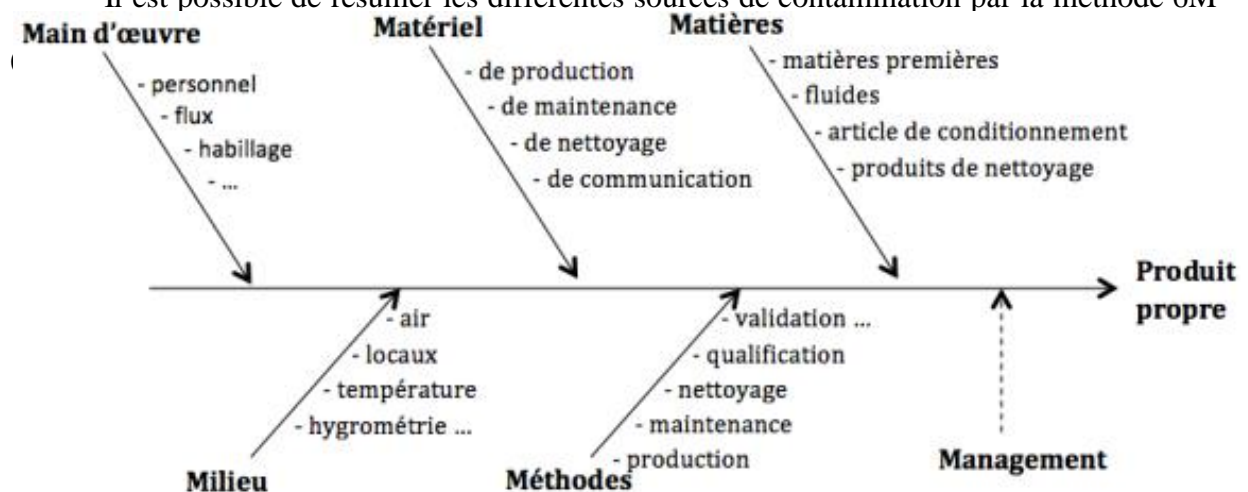


Fig. II.4. Diagramme 6M représentant les sources de contamination.

### **II.2.3. La validation des procédés de nettoyage**

#### **II.2.3.1. Définition**

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.

Selon les BPF la validation est « l'établissement de la preuve en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés » [7].

#### **II.2.3.2. Objectif**

La validation de nettoyage consiste à s'assurer qu'une méthode de nettoyage donnée est efficace pour prévenir toute contamination au niveau d'un équipement. Elle va permettre d'affirmer qu'une méthode de nettoyage donnée même à un résultat conforme et ce de manière reproductible. Elle consiste aussi à rechercher les traces du contaminant après trois nettoyages identiques de l'équipement en question et ce après avoir simulé l'utilisation de l'équipement en routine. La méthode est considérée valide que lorsque les critères d'acceptation sont respectés à trois reprises consécutives.

#### **II.2.3.3. Recensement des équipements concernés**

Les équipements concernés par la validation de nettoyage sont les équipements dont une ou plusieurs parties sont en contact direct avec la substance médicamenteuse. Les équipements dédiés à une seule substance médicamenteuse ne sont pas concernés par la validation de nettoyage dans la mesure où aucun détergent n'est nécessaire pour le nettoyage.

**II.2.3.4. Organisation documentaire autour d'une validation de nettoyage**

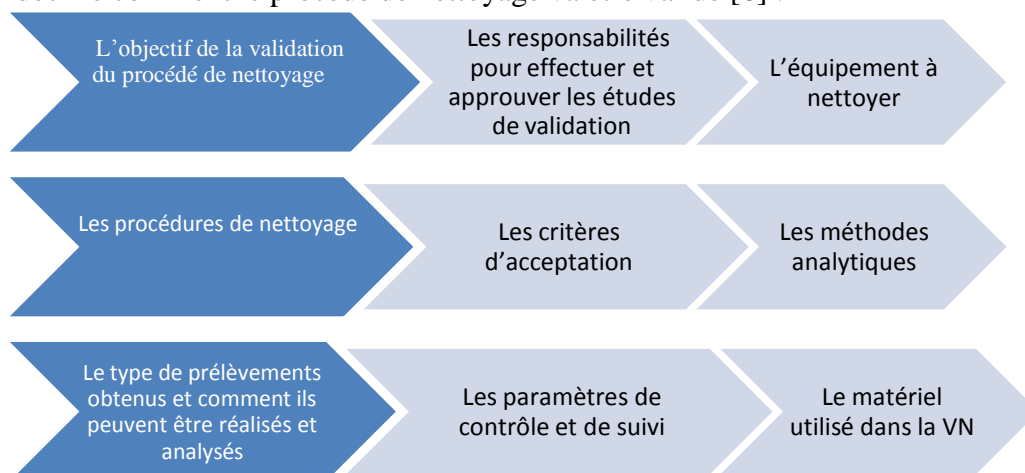
Toutes les activités de validation doivent être planifiées et les éléments clés d'un programme de validation doivent être clairement définis et documentés dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents.

a) **Plan général de la validation de nettoyage** : Le PDV doit être un document bref, clair et concis. Il présente les activités de validation des procédures de nettoyage, qualification des équipements et utilités. Le PDV doit comporter au minimum les données suivantes :

- Politique de validation de nettoyage ;
- Structure organisationnelle des activités de validation de nettoyage ;
- Relevé des équipements et procédés de nettoyage à valider ;
- Format de la documentation à utiliser pour les protocoles et les rapports de VN
- Planification et programmation ;
- Maîtrise des changements ;
- Référence aux documents existants.

Il en découle une procédure générale de validation de nettoyage qui indique comment se déroulera la validation de nettoyage en général [8].

b) **Protocoles de validation du nettoyage** : Il convient d'établir un protocole écrit précisant les modalités de mise en œuvre des activités de validation de nettoyage. Le protocole doit être revu et approuvé. Il doit définir les étapes critiques et les critères d'acceptation. Un protocole de validation des procédés de nettoyage est requis pour décrire comment le procédé de nettoyage va être validé [8] :



- c) **Rapports de validation du nettoyage :** Un rapport renvoyant au protocole de validation de nettoyage doit être élaboré. Celui-ci doit résumer les résultats obtenus, formuler des commentaires sur toute déviation observée et tirer les conclusions nécessaires, y compris sur les changements recommandés en vue de remédier aux lacunes constatées. Toute modification du plan tel que défini dans le protocole doit être dûment justifiée et documentée.

### II.2.3.5. Principe de validation de nettoyage

Après prélèvement de la zone à étudier, l'échantillon subit un traitement afin de pouvoir être analysé et d'évaluer la contamination résiduelle par prélèvement. Le résultat est alors comparé au critère d'acceptation préalablement fixé, en tenant compte des rendements de prélèvement et de traitement, ces deux paramètres constituant le rendement de récupération. Il est généralement réalisé au moins trois séries de prélèvement dont l'analyse doit fournir des résultats inférieurs à la limite définie pour que la méthode de nettoyage soit validée.

### II.2.3.6. Choix des divers paramètres à considérer pour la validation

- a) **Contaminant :** Les contaminants à rechercher sont sélectionnés selon leur nature et toxicité : Il peut s'agir de contaminants d'origine chimique comme les principes actifs ou microbiologique comme les microorganismes.
- b) **Les équipements :** Les équipements choisis interviennent dans la procédure de fabrication du produit étudié, et les différents points critiques correspondent aux pièces les moins accessibles et susceptibles d'être des sources de contamination.
- c) **Critère d'acceptation :** Le critère d'acceptation correspond à une valeur limite à ne pas dépasser faisant intervenir plusieurs paramètres tels que la surface de l'équipement en contact avec le produit et commune avec le produit suivant, la taille de lot et la toxicité du contaminant. Ce critère d'acceptation reste malgré tout à déterminer selon des paramètres propres à chaque entreprise selon son activité mais également en tenant compte de la sensibilité de la méthode d'analyse.

Trois principales limites d'acceptation sont souvent prises en compte :

\*Pas plus de 1/1000 de la dose d'un produit ne doit apparaître dans la dose maximale journalière d'un autre produit.

\*Pas plus de 10 ppm d'un produit ne doivent être présents dans un autre produit.

\*Aucun résidu ne doit être visible sur l'équipement de production après nettoyage. Il est à noter qu'un produit peut remplir les deux premiers critères sans respecter ce dernier : les équipements doivent donc être au moins nettoyés jusqu'à ce que la quantité résiduelle soit assez faible pour ne plus être visible.

- d) Méthode de prélèvement :** Il existe deux types d'échantillonnage jugés acceptables: l'échantillonnage direct de la surface (écouvillonnage) et l'échantillonnage indirect (utilisation de solutions de rinçage). L'idéal consiste généralement à associer les deux méthodes, particulièrement dans le cas où certaines pièces d'équipement ne sont pas assez accessibles pour permettre un échantillonnage direct des surfaces [9,10].
- **Méthode d'écouvillonnage :** C'est la méthode la plus recommandée dans la VN, elle implique une application d'une force physique et chimique. Le choix du matériel d'échantillonnage (tissu de l'écouvillon) et le solvant de prélèvement influera sur la capacité à récupérer un échantillon de façon précise [9-11].



**Fig. II.5.** Prélèvement directe.

**Tableau II.1.** Avantages et inconvénients de l'écouvillonnage.

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prélèvement des zones les plus difficiles à nettoyer et qui sont raisonnablement accessibles</li> <li>- Prélèvement possible par la force physique des résidus qui sont « bien asséchés » ou sont insolubles</li> <li>Niveau de résidus par aire de surface.</li> <li>- Analyse facilitée par le choix d'un solvant approprié</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Impraticable quand les surfaces de contact avec le produit ne sont pas facilement accessibles à cause de la configuration des équipements (Tuyauteries, vannes ...)</li> <li>- Divers paramètres sont à calculer :               <ul style="list-style-type: none"> <li>*surfaces de l'équipement</li> <li>*rendement de prélèvement</li> <li>*rendement d'extraction</li> </ul> </li> </ul>

- **Méthodes de rinçage** [9,10] : C'est la méthode de prélèvement à laquelle on a recours quand la pièce à prélever est inaccessible à l'écouvillon. Elle utilise un solvant qui solubilise les traces de la surface prélevée.

**Tableau II.2.** Avantages et inconvénients du rinçage supplémentaire.

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
- Echantillonnage d'une grande surface, - Echantillonnage des systèmes inaccessibles ou des systèmes qui ne peuvent être démontés de routine..	-Dilution des résidus -Modélisation du rendement de récupération difficile -Non utilisable pour tous les équipements

- e) **Méthode d'analyse** : La méthode d'analyse doit être validée : elle est choisie selon sa sensibilité et sa précision. Pour que les résultats soient plus facilement interprétables, il faudra en général un minimum de trois essais dans les mêmes conditions.

# ***CHAPITRE III***

## *Partie expérimentale*

L'objectif de ce travail est de valider le prélèvement du paracétamol qui est le Principe actif de Doliprane 500 mg et Doliprane 1000 mg en réalisant une série de trois essais successifs pour chaque méthode de prélèvement sur une plaque en acier inox afin d'apporter la preuve de la fiabilité et de la reproductibilité des méthodes de prélèvement utilisées pour la validation du nettoyage des équipements de production du site WPS. La validation s'applique à la recherche de traces de paracétamol par écouvillonnage sur l'inox 316 dans le cadre de la validation de nettoyage.

### **III.1. MATERIEL ET METHODES**

Dans cette partie, on va présenter les différents matériel et méthodes utilisés pour valider le procédé de nettoyage des équipements utilisés pour la fabrication du Paracétamol.

#### **III.1.1. Matériel**

##### **a) Les verreries**

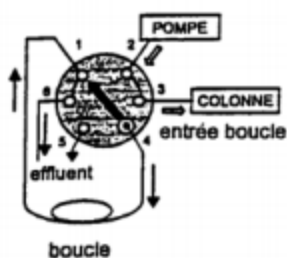
- Pipette graduée de 01 ml 09 ml 10ml 20ml 25ml 30ml0.
- Des écouvillons TEXWIPE TX761.
- Des tubes à essai de 150mm×20mm.
- Des fioles de 200ml.
- Erlenmeyers.
- Bêchers.

##### **b) Les équipements**

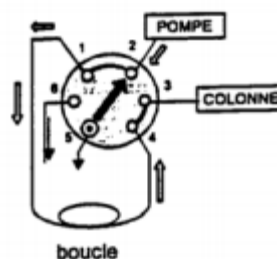
- Ultra-sons.
- Agitateur mécanique pour tube à essais positionnés horizontalement.
- Un séchoir.
- Une balance.
- HPLC avec détecteur UV.
- Colonne HPLC : Partisil SCX×10um, 250mm×4.6mm.

## c) Les organes

- **Un réservoir de solvant (éluant) :** qui contient la phase mobile en quantité suffisante. Plusieurs flacons d'éluant (solvants de polarités différentes) sont disponibles pour pouvoir réaliser des gradients d'élution (mélange de plusieurs solvants à des concentrations variables) à l'aide de la pompe doseuse.
- **Une pompe :** Elle est munie d'un système de gradient permettant d'effectuer une programmation de la nature du solvant. Elle permet de travailler en mode isocratique, c'est-à-dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse ou en mode gradient, c'est-à-dire avec une variation de la concentration des constituants du mélange d'éluant. Les pompes actuelles ont un débit variable de quelques  $\mu\text{l}$  à plusieurs ml/min.
- **Une vanne d'injection :** C'est un injecteur à boucles d'échantillonnage. Il existe des boucles de différents volumes, nous utiliserons une boucle de 20 $\mu\text{l}$ . Le choix du volume de la boucle se fait en fonction de la taille de la colonne et de la concentration supposée des produits à analyser. Le système de la boucle d'injection permet d'avoir un volume injecté constant, ce qui est important pour l'analyse quantitative.



Chargement



Injection

Fig.III.1. Les deux phases de l'injection avec une boucle.

- **Une colonne :** Une colonne est un tube construit dans un matériau le plus possible inerte aux produits chimiques, souvent en inox ou en verre. Sa section est constante, de diamètre compris entre 4 et 20 mm pour des longueurs généralement de 15 à 30

crn. Au delà, les importantes pertes de charges exigeraient des pressions de liquide beaucoup trop élevées.

- **La phase stationnaire** : une phase normale, une phase inverse et une phase mobile.
- **Détecteurs** : Deux types de détecteurs sont classiquement utilisés: L e réfractomètres et le détecteur UV-visible.

\* Détecteur UV-visible (celui que nous utilisons) : Il mesure l'absorption de la lumière par le produit à la sortie de la colonne. E opère à longueur d'onde constante, celle-ci ayant été fixée par l'opérateur. La lampe Deuterium est utilisée pour des longueurs d'ondes variant de 190-350 nm et la lampe à vapeur de mercure est utilisée à la longueur d'onde non variable de 254 nm. Pour que ce type de détecteur soit utilisable, il faut que :

- le produit à détecter absorbe la lumière à une longueur d'onde accessible à l'appareil, et que son coefficient d'absorption  $\epsilon$  soit suffisamment grand ;
- la phase mobile n'absorbe pas la lumière à la longueur d'onde choisie par l'opérateur.

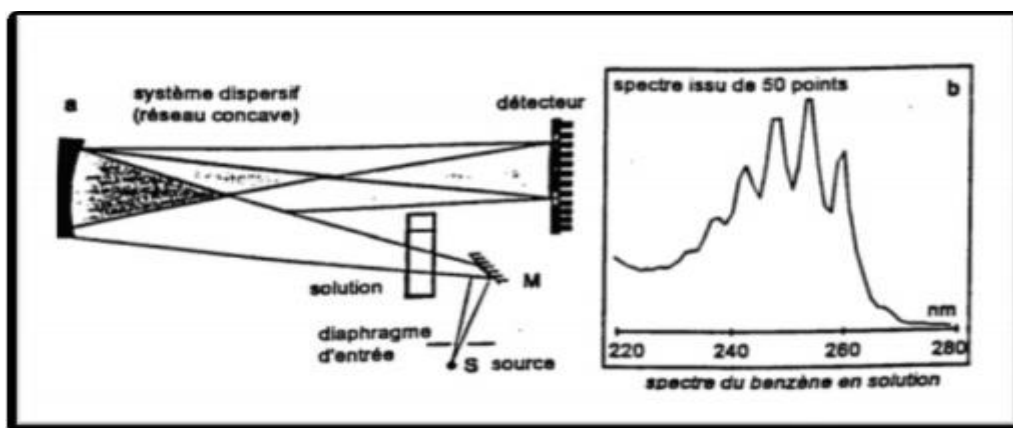


Fig.III.2. Principe de détecteur UV.

#### d) Technique d'analyse, la chromatographie liquide à haute performance

La chromatographie liquide à haute performance est une méthode de séparation des constituants d'un mélange même très complexe. Un fluide appelé phase mobile, parcourt un tube appelé : colonne. Cette colonne peut contenir des

granules poreux (colonne remplie) ou être recouverte à l'intérieur d'un film mince (colonne capillaire). Dans les deux cas, la colonne est appelée phase stationnaire. A l'instant initial, le mélange à séparer est injecté à l'entrée de la colonne ou il se dilue dans la phase mobile qui l'entraîne à travers la colonne. Si la phase stationnaire a été bien choisie, les constituants du mélange, appelés généralement les solutés, sont inégalement retenus lors de la traversée de la colonne. De ce phénomène appelé rétention, il résulte que les constituants du mélange injecté se déplacent tous moins vite que la phase mobile et que leurs vitesses de déplacement sont différentes. Ils sont ainsi élués de la colonne les uns après les autres et donc séparés. Un détecteur placé à la sortie de la colonne couplé à un enregistreur permet d'obtenir un tracé appelé chromatogramme. En effet, il dirige sur un enregistreur un signal constant appelé ligne de base en présence du fluide porteur seul. Au passage de chaque soluté séparé il conduit dans le temps à l'enregistrement d'un pic. Dans des conditions chromatographiques données, le temps de rétention caractérise qualitativement une substance. L'amplitude des pics, ou encore l'aire limitée par ces pics et la prolongation de la ligne de base permet de mesurer la concentration de chaque soluté dans le mélange injecté.

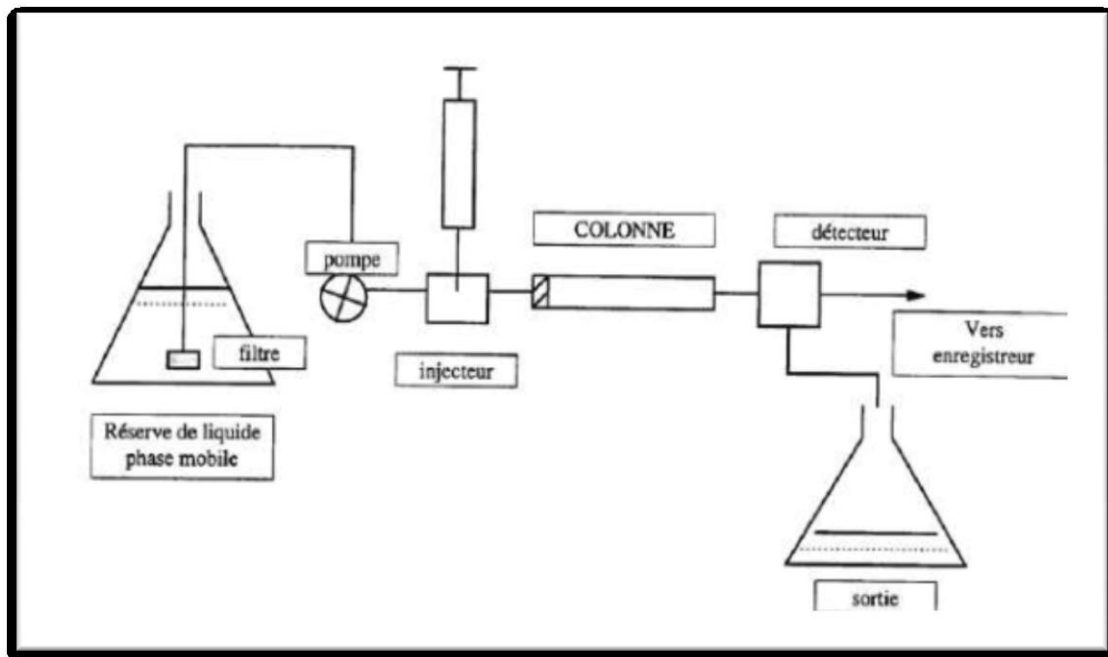


Fig.III.3. Principe de fonctionnement de l'HPLC.

### III.1.2. Méthode

#### III.1.2.1. Conditions chromatographiques

**Colonne :** Zorbax RX C8, 5 $\mu$ m, géométrie 250\*4.6mm ou équivalent

**Phase mobile :** Solubiliser 10ml de triéthylamine R dans 1000ml d'eau purifiée R, ajuster le pH à  $2.0 \pm 0.1$  avec de l'acide orthophosphorique.

Ajouter 100ml d'acétonitile

**Débit :** 1.0ml/min

**Température :** 30°C

**Détection UV :** 245nm

**Volume d'injection :** 20 $\mu$ l

**Temps d'analyse :** 11minutes

#### III.1.2.2. Méthodes de prélèvement par écouvillonnage

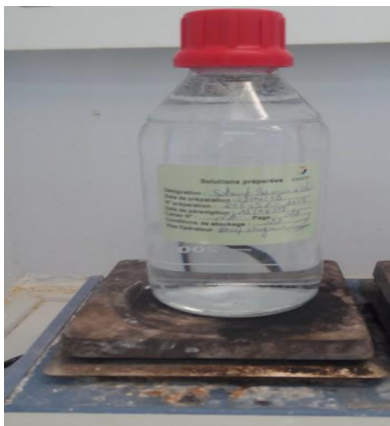
##### a) Préparation de solvant de mise en solution

- Solution tampon

Sous hotte on fait solubiliser 10ml de triéthylamine dans 1000ml d'eau purifiée, puis ajuster le Ph à  $7.0 \pm 0.1$  avec de l'acide orthophosphorique

- Solvant de mise en solution

On ajoute 100ml d'acétonitrile à la solution tampon.



**Fig. III.4.** Solvant de mise en solution

### b) Préparation de la solution de contamination

Dans une fiole jaugée de 200ml on introduit 40mg de PARACETAMOL, et on ajoute de solvant de mise en solution qsp 200ml. Puis on le met dans l'agitateur à ultra-sons jusqu'à dissolution complète.



**Fig. III.5.** Balance analytique.



**Fig. III.6.** Agitateur à ultra-sons

### c) Préparation de la solution de référence

La préparation d'une solution de référence se fait à partir de la solution de contamination. Dans une fiole jaugée de 200ml : On introduit le volume nécessaire de solution de contamination, on ajoute le solvant de mise en solution qsp 200ml puis l'agiter mécaniquement. On fait la même chose pour 05 fioles jaugées de 200ml mais avec des volumes différents

**Tableau III.1.** Les solutions de référence

Désignation	Plaque n°01	Plaque n°02	Plaque n°03	Plaque n°04	Plaque n°05	Plaque n°06
Volume à déposer de la solution de contamination	0ml (blanc)	10ml	15ml	20ml	25ml	30ml

**d) Contaminations des plaques**

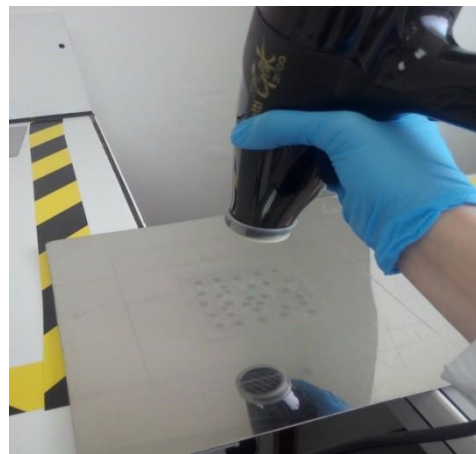
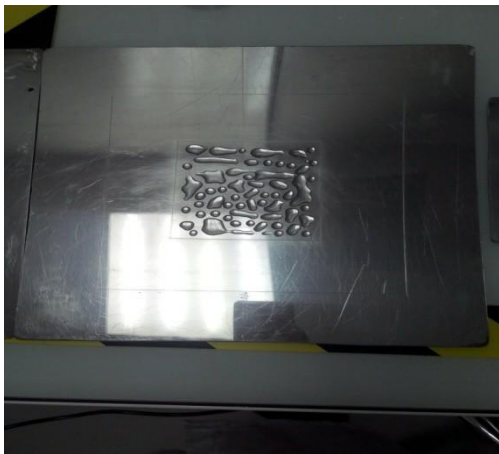
Avant de contaminer les plaques il faut s'assurer que les plaques sont parfaitement propres, et cela est réalisé par un passage d'un papier absorbant imprégnée d'eau purifiée puis d'un autre a l'alcool qui est l'éthanol.

**Matériel utilisé**

- Six plaques carrées en acier inoxydable de 30cm de coté numérotés de 01 à 06 et contenant chacune une surface de contamination carrée de 10cm×10cm.
- Six tubes à essais numérotés de 01 à 06.
- Pipette graduée de 01 ml
- Un séchoir.

**Procédure de contamination des plaques**

A l'aide d'une pipette propre on dépose 01ml de solution de contamination sur chaque plaque de 01 à 06 en veillant à ne pas déborder de la surface de contamination et séchant au fur et mesure à l'aide d'un séchoir.



**Fig. III.7.** Procédure de contamination des plaques.

e) Écouvillonnage des plaques

Matériel utilisé

- Six tubes à essais de 30ml numérotées de 01 à 06.
- Dix-huit écouvillons.

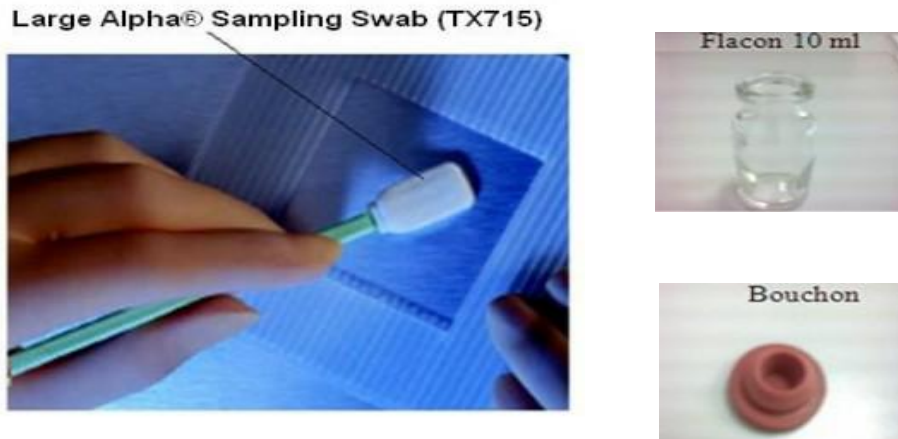
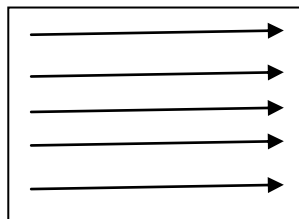


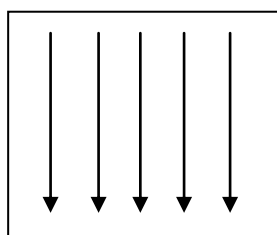
Fig.III.8. Matériel de prélèvement des traceurs.

Premier écouvillonnage

- On met le premier écouvillon dans un bécher rempli de solvant de mise en solution (solvant Doliprane qu'on a déjà préparé) puis l'essorer légèrement.
- Effectuer un premier passage sur toute la surface de contamination avec une face de l'écouvillon.



- Effectuer avec l'autre face de l'écouvillon un deuxième passage sur toute la surface de contamination



L'écouvillonnage d'une zone se fait de bas en haut sur une face puis de gauche à droite sur l'autre face de l'écouvillon, puis l'en introduit dans un tube à essai identifié (il faut que toute la face de l'écouvillon soit en contact avec la plaque lors de l'écouvillonnage).

-Déposer l'écouvillon dans le tube correspondant à la plaque écouvillonnée.

### **Deuxième écouvillonnage**

Humidifier le deuxième écouvillon avec de solvant de mise en solution et l'essorer légèrement, en effectuant les passages exactement comme le premier écouvillonnage puis déposer l'écouvillon dans le même tube.

### **Troisième écouvillonnage**

Humidifier le troisième écouvillon avec de solvant de mise en solution et l'essorer légèrement, en effectuant les passages exactement comme le premier et le deuxième écouvillonnage puis déposer l'écouvillon dans le même tube.

### **Quatrième écouvillonnage**

A l'aide d'un écouvillon sec, procéder au quatrième écouvillonnage en effectuant les deux passages exactement comme décrit ci-dessus puis déposer l'écouvillon dans le même tube. On fait la même chose pour les autres plaques

### **f) Traitement des écouvillons par extraction**

On introduit dans un tube identifié (témoin+écouvillon) 10ml de solvant Doliprane. On prélève 01ml de chaque solution témoin préparé à différentes concentration et les mettre dans les cinq tubes à essai. Puis on introduit 9ml de solvant de mise en solution dans chacun des cinq tubes contenant les écouvillons à contaminer. On met les tubes dans l'agitateur à ultra-sons pendant deux 02 minutes.

Ensuite on remplit les vials. La recherche des traces se fait par HPLC

**Tableau III.2.** Traitement des écouvillons par extraction.

Tubes identifié	Volume a déposé de solvant Doliprane	Volume a déposé de solution de contamination
Blanc	10ml	0ml
Témoin 01	09ml	1ml
Témoin 02	09ml	1ml
Témoin 03	09ml	1ml
Témoin 04	09ml	1ml
Témoin 05	09ml	1ml
Blanc +écouvillon	10ml	0ml
Témoin 01+écouvillon	09ml	1ml
Témoin 02+écouvillon	09ml	1ml
Témoin 03+écouvillon	09ml	1ml
Témoin 04+écouvillon	09ml	1ml
Témoin 05+écouvillon	09ml	1ml
Plaque (blanc)	10ml	0ml
Plaque01	10ml	0ml
Plaque02	10ml	0ml
Plaque03	10ml	0ml
Plaque04	10ml	0ml
Plaque05	10ml	0ml

III.2. RESULTATS ET DISCUSSIONS

- Résultats de l'HPLC du premier jour

Les résultats du premier jour pour les différents pourcentages (50%, 75%, 100%, 120 % et 150%) sont donnés dans les figures suivantes.

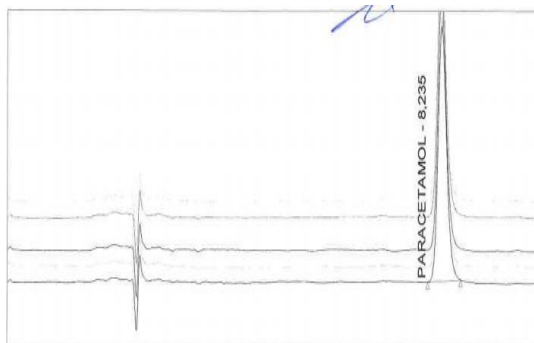


Fig.III.9. Témoin paracétamol à 50%

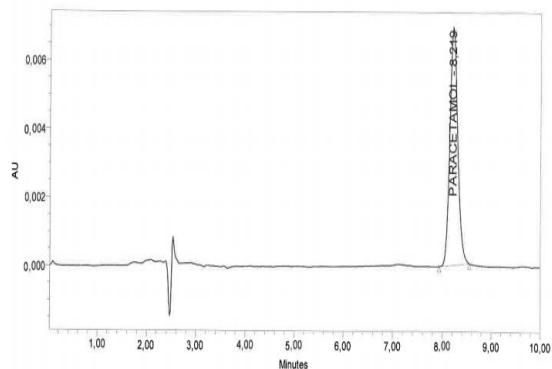


Fig. III.10. Témoin + écouvillon a 50%.

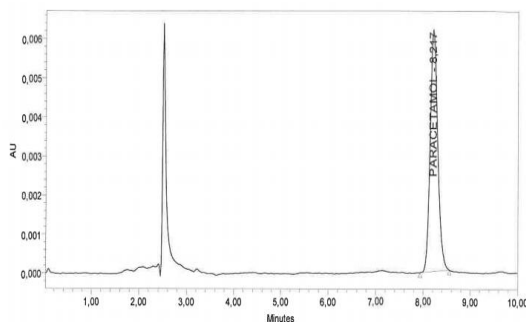


Fig. III.11. Essai a 50%.

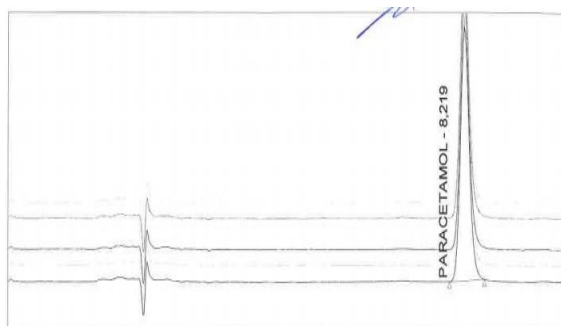


Fig.III.12. Témoin paracétamol à 75 %.

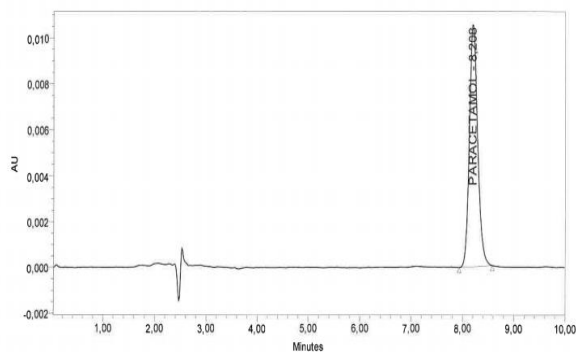


Fig. III.13. Témoin + écouvillon a 75 %.

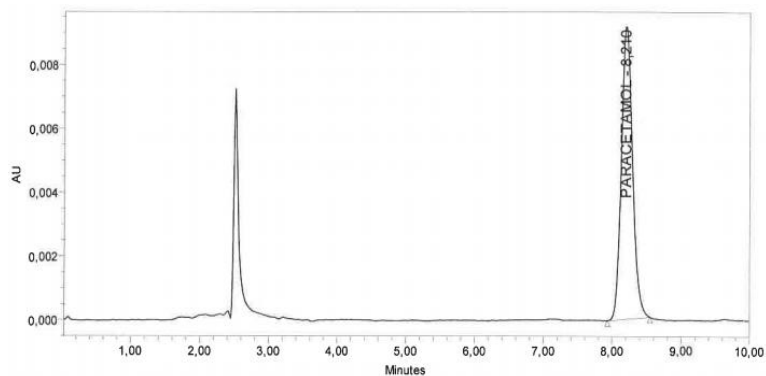


Fig. III.14. Essai a 75%.

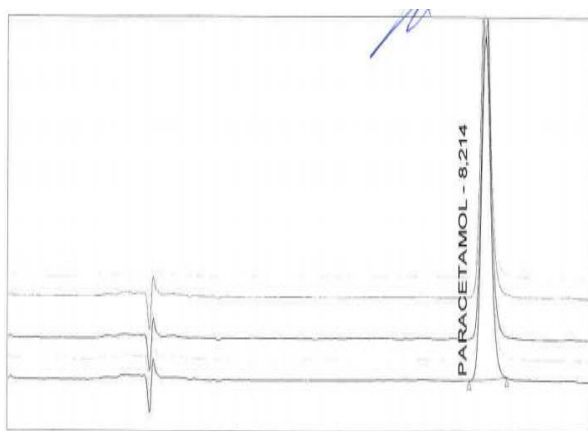


Fig.III.15. Témoin paracétamol à 100%.

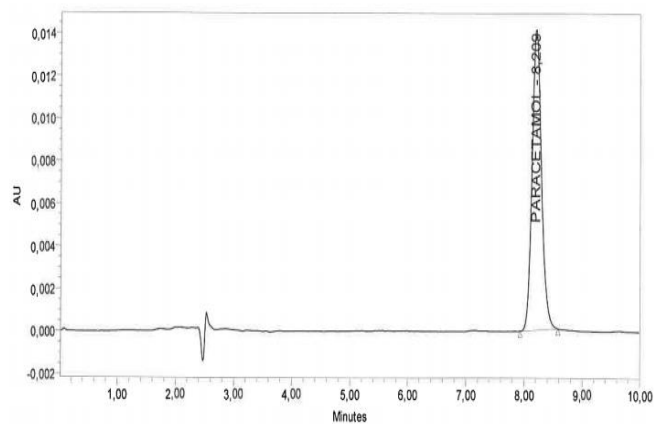


Fig. III.16. Témoin+ écouvillon à 100%.

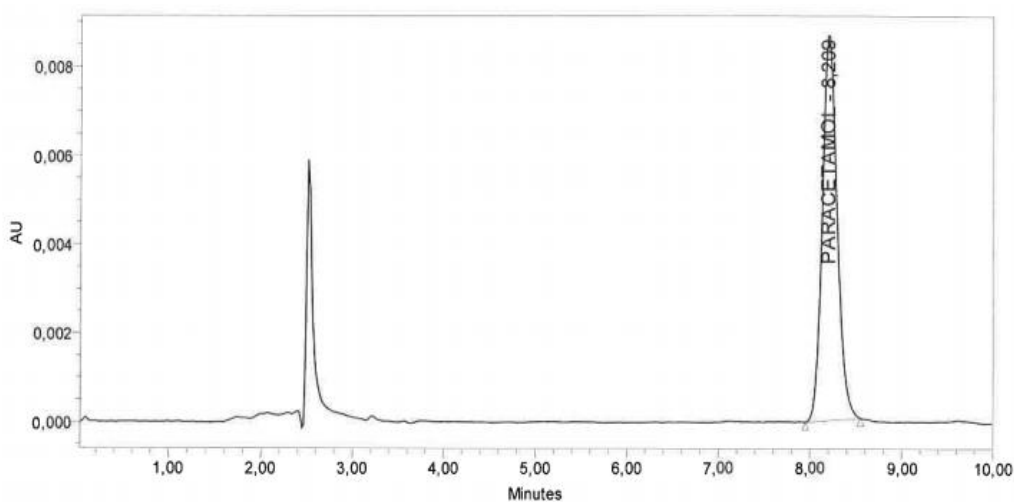


Fig. III. 17. Essai a 100%.

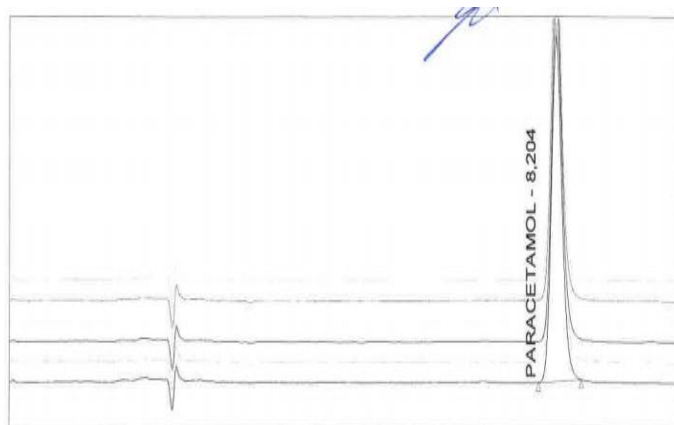


Fig. III.18. Témoin paracétamol à 120%.

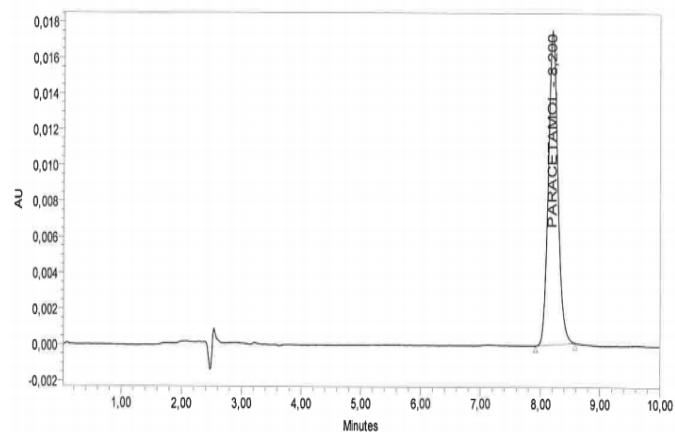


Fig. III.19. Témoin+écouvillon à 120%.

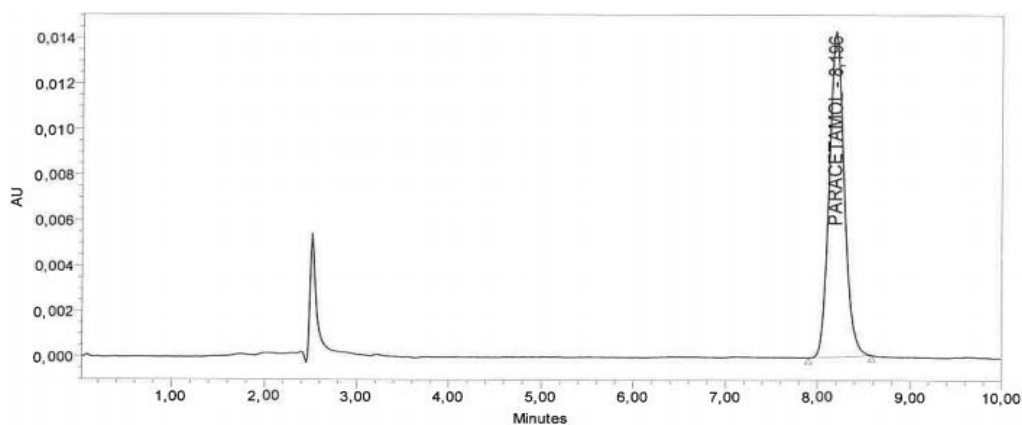


Fig.III.20. Essai à 120%.

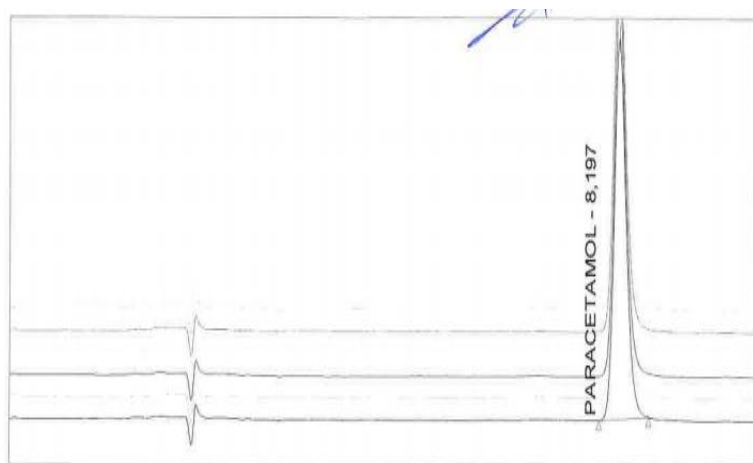


Fig. III.21. Témoin paracétamol à 150%.

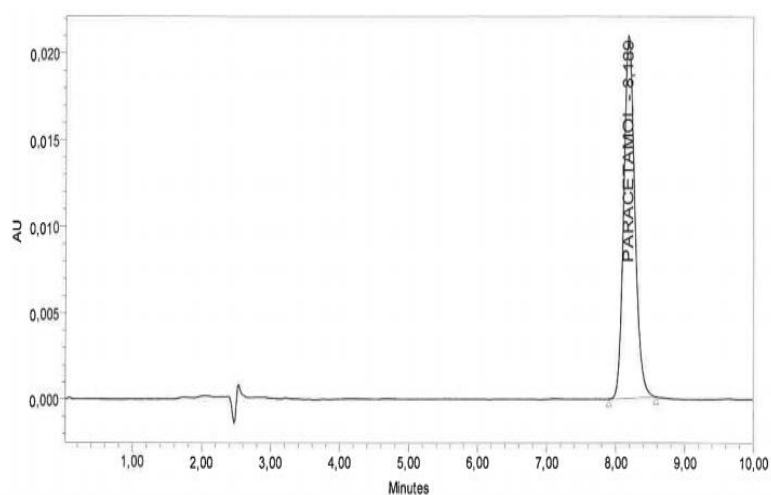
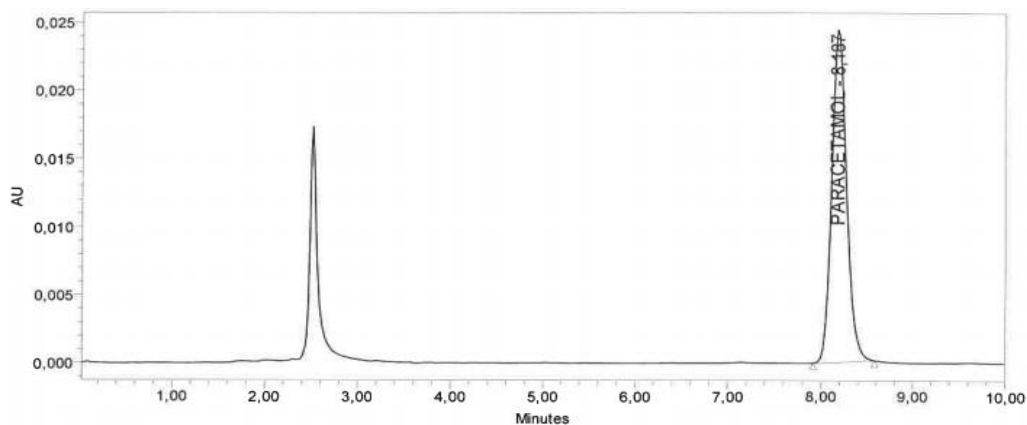


Fig. III.22. Témoin+écouvillon à 150%.



**Fig. III.23.** Essai à 150%.

On remarque dans les figures précédentes que le temps de rétention est similaires et égale a  $\pm 8$ min ; pour les différents pourcentages de la solution de référence.

Après avoir fais plusieurs essais on observe clairement que le premier pic est plus élevé dans ces derniers par rapport a celui du témoin, due a une dégradation d'un produit

- **Résultats du deuxième jour** (voir l'annexe 01).
- **Résultats du troisième jour** (voir l'annexe 02).

VALIDATION DU PRELEVEMENT DU PARACETAMOL /CONTAMINATION DES PLAQUES								
CALCUL DU RENDEMENT DE RECUPERATION ECOUVILLONS								
JOUR 01								
prise d'essai		Quantité déposée en en mg	Surface témoin	Surface essai	C etalon mg/ ml	C essai	Q retrouvée en mg	Rendement
	blanc	0	0	0	0,00	/	/	/
JOUR 01	50% C	10	77079	68631	0,010	0,009	8,90	89,04
	75% C	15	118390	102448	0,015	0,013	12,98	86,53
	100% C	20	157584	96742	0,020	0,012	12,28	61,39
	125% C	25	194773	159682	0,025	0,020	20,50	81,98
	150% C	30	233268	230518	0,030	0,030	29,65	98,82
Moyenne								<b>83,55</b>
Ecart type								<b>13,84</b>
CV								<b>16,56</b>
JOUR 02								
prise d'essai		Quantité déposée en en mg	Surface témoin	Surface essai	C etalon mg/ ml	C essai	Q retrouvée	Rendement
	blanc	0	0	0	0,00	/	/	/
JOUR 02	50% C	10	78 997	56763	0,010	0,007	7,19	71,85
	75% C	15	118 808	57020	0,015	0,007	7,20	47,99
	100% C	20	158 261	41201	0,020	0,005	5,21	26,03
	125% C	25	196 224	137050	0,025	0,017	17,46	69,84
	150% C	30	235 141	104226	0,030	0,013	13,30	44,32
Moyenne								<b>52,01</b>
Ecart type								<b>19,12</b>
CV								<b>36,76</b>
JOUR 03								
prise d'essai		Quantité déposée en en mg	Surface témoin	Surface essai	C etalon mg/ ml	C essai	Q retrouvée	Rendement
	blanc	-	0	0	-	/	/	/
JOUR 03	50% C	10,0	90728	66370	0,010	0,007	7,32	73,15
	75% C	15,0	122218	69889	0,015	0,009	8,58	57,18
	100% C	20,0	166556	82548	0,020	0,010	9,91	49,56
	125% C	25,0	63098	37225	0,025	0,015	14,75	59,00
	150% C	30,0	235141	105323	0,030	0,013	13,44	44,79
	Moyenne							
Ecart type								<b>10,83</b>
CV								<b>19,08</b>
<b>Rendement moyen d'extraction obtenu sur les trois essais</b>				<b>64,10</b>				

chaque essai comprend un blanc et 05 contaminations de différentes concentrations.

- Les rendements en pourcentage sont calculés pour chaque concentration selon la formule suivante :

$$\text{Rendement} = \frac{\text{Quantité de résidus analysée} \times 100}{\text{Quantité de résidus déposée}}$$

- La concentration de chaque essai est calculée selon la formule suivante :

$$C_{\text{essai}} = \frac{C_{\text{étalon}} \left( \frac{\text{mg}}{\text{ml}} \right) \times \text{surface essai}}{\text{surface témoin}}$$

- La quantité de résidus est calculée selon la formule suivante :

$$Q \text{ résidus en mg} = C_{\text{essai}} \times 1000$$

- Coefficient de variation est calculé selon la formule suivante :

$$CV = \frac{\text{Ecart type} \times 100}{\text{la moyenne}}$$

CV : coefficient de variation : max 10% acceptable.

- A l'issue de 03 essais, une moyenne des cinq rendements est calculée afin de déterminer le rendement de prélèvement.
- Le rendement moyen de prélèvement doit être supérieur ou égal à 80%.
- On remarque qu'à chaque fois la concentration augmente la surface de témoin et la surface d'essai augmente

Durant les trois mois de stage j'ai travaillé sur un thème très intéressant qui est « la validation de nettoyage des équipements de production de paracétamol » qui a comme but la prévention contre la contamination croisée

La recherche des traces de paracétamol à nécessite une méthode d'analyse spécifique pour détecter les résidus des traceurs restants sur l'équipement qui est la chromatographie en phase liquide à haute performance HPLC.

La méthode de prélèvement utilisée c'est la méthode de prélèvement par écouvillonnage, elle permet à l'écouvillon de prélever plus de 80% de la quantité de traces étalé sur la surface.

D'après les résultats de cette étude, le rendement moyen obtenu étant égal à 64,10%, il n'est pas conforme au critère d'acceptation retenu (<80%).

Dans le cas de pourcentage inférieur à 80% les analyses doivent être refaites.

*CONCLUSION*

L'étude menée pendant trois mois sur la validation de nettoyage du Paracétamol montre la complexité et la longueur d'une telle démarche.

Cette étude m'a fait découvrir les différentes étapes de fabrication et d'analyse d'un produit mais aussi elle m'a permis de relever les points stratégiques sur lesquels se basera la validation du nettoyage des équipements et surtout elle m'a fait comprendre la nécessité et l'obligation de mener sérieusement une validation de nettoyage dans le but de conserver la qualité et de diminuer les risques de contaminations croisée entre produit soit particulière, microbiologique ou bien chimique.

Au terme de ce travail, je peux dire que la validation de nettoyage des équipements de production du paracétamol elle n'est pas encore validé. La méthode de prélèvement par écouvillonnage a donné des résultats insatisfaites avec un rendement < à 80% sur Inox. De ce fait le travail sur cette validation reste ouvert et il doit être poursuivi par d'autres travaux.

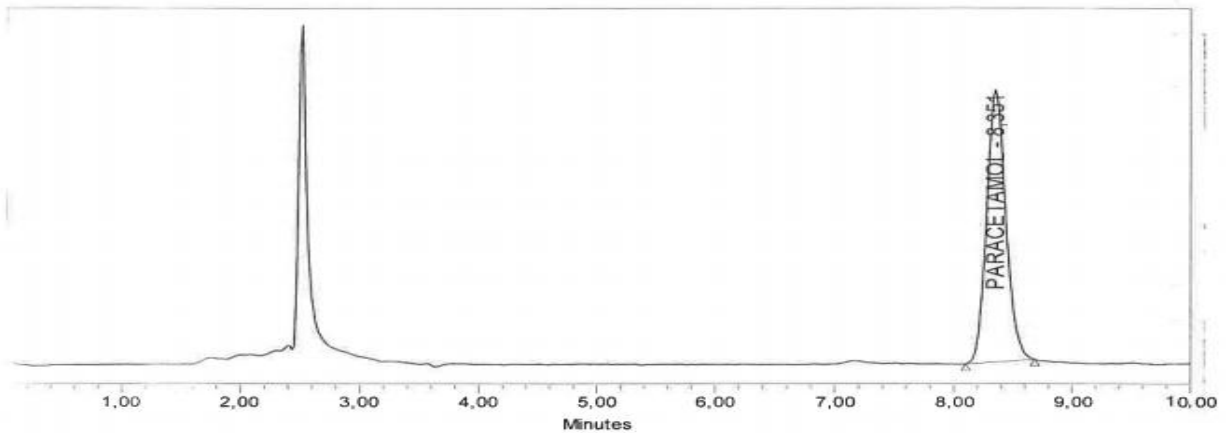
*REFERENCES*

*BIBLIOGRAPHIQUES*

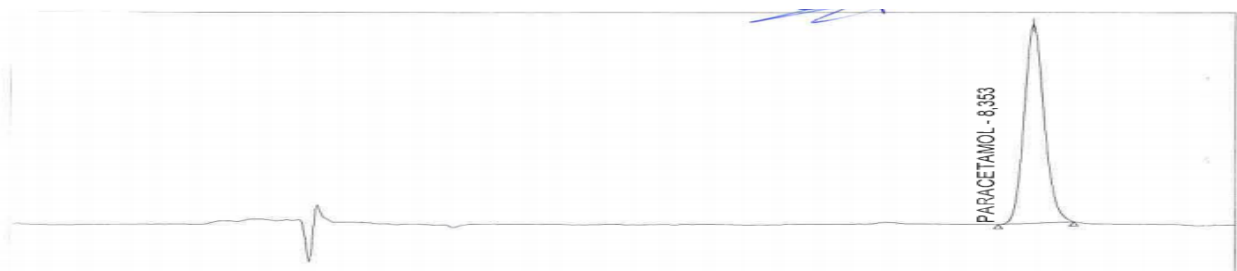
## Références bibliographique

- [1] : Copyright médical c 1994, 1995, 1996, 1997 de pratique d'Encyclopédie la Chromatographie sur couche mince-Edusoft de étude de Company Inc.
- [2] : Dossier d'actualités santé-Pole santé Paris Développement-Actualité «Processus de découverte des médicaments 2007 ».
- [3] : Pharmacie galénique 8<sup>ème</sup> édition.
- [4] : LABAN.F, CAUWET.M, CHAMPAULT.V « Validation des procédés de nettoyage », Rapport de la commission SFSTP, STP Pharma Pratique 6(1) 5-40,1996
- [5] : TANU.C, DEVES.P « Validation des nettoyages-stages formation professionnelle », IFIS 2012
- [6] : F.Sliwinski, « Le nettoyage, un élément majeur de l'assurance qualité : techniques et validation », Th D Pharm, Lille, 1995
- [7] : « Bonnes pratiques de fabrication », Agence du médicament et Ministre des affaires sociales de la santé et de la ville, juin 1995
- [8] : Ameline BARICAULT « Validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique : cas pratique d'un projet de changement d'agent de nettoyage » thèse de doctorat, UNIVERSITE BORDEAUX 2 U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ...p24
- [9]: FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) "Guide to Inspections for validation of cleaning Processes", 1993.
- [10] : Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments. « Directive sur La Validation Des Procédés De Nettoyage ». Santé Canada. 2002
- [11]: ICH. "Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients Q7". 12. 7, 12.8.4ème version. 2000.

# Annexe01 : Résultats de deuxièmes jours



Sample Name	Peak Name	RT	Area	Height	DOSAGE
1 ESSAI 50 %	PARACETAMOL	8,351	56763	5026	1,00000



TEMOIN + ECOUVILLON 50 %: Date Acquired: 25/04/2018 19:24:39: Vial: 29: Inj #: 1: Channel:

### System Suitability Summary Results Name: PARACETAMOL

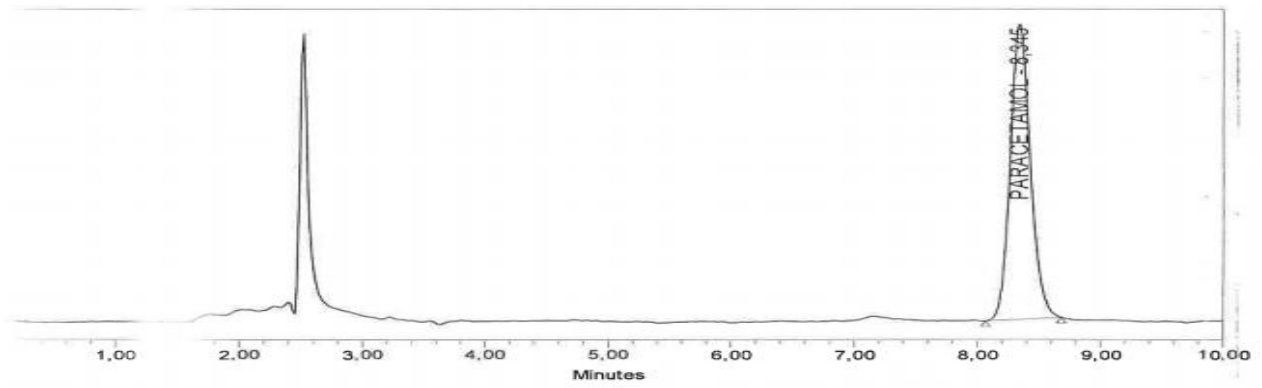
Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
1 TEMOIN + ECOUVILLON 50 %	29	1	PARACETAMOL	8,353	78997	1,300892e+004	1,143183e+000
Mean				8,353	78997,016	1,3e+004	1,1e+000
Std. Dev.							
% RSD							



TEMOIN 50 %: Date Acquired: 25/04/2018 18:19:32: Vial: 28: Inj #: 1: Channel:  
 TEMOIN 50 %: Date Acquired: 25/04/2018 18:30:24: Vial: 28: Inj #: 2: Channel:  
 TEMOIN 50 %: Date Acquired: 25/04/2018 18:41:16: Vial: 28: Inj #: 3: Channel:  
 TEMOIN 50 %: Date Acquired: 25/04/2018 18:52:08: Vial: 28: Inj #: 4: Channel:  
 TEMOIN 50 %: Date Acquired: 25/04/2018 19:02:58: Vial: 28: Inj #: 5: Channel:  
 TEMOIN 50 %: Date Acquired: 25/04/2018 19:13:46: Vial: 28: Inj #: 6: Channel:

### System Suitability Summary Results Name: PARACETAMOL

Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
1 TEMOIN 50 %	28	1	PARACETAMOL	8,353	80902	1,292954e+004	1,139293e+000
2 TEMOIN 50 %	28	2	PARACETAMOL	8,356	80309	1,303172e+004	1,136684e+000
3 TEMOIN 50 %	28	3	PARACETAMOL	8,358	81105	1,293572e+004	1,148273e+000
4 TEMOIN 50 %	28	4	PARACETAMOL	8,358	81501	1,286881e+004	1,145937e+000
5 TEMOIN 50 %	28	5	PARACETAMOL	8,357	81081	1,291292e+004	1,134236e+000
6 TEMOIN 50 %	28	6	PARACETAMOL	8,353	80604	1,294304e+004	1,141634e+000
Mean				8,356	80917,059	1,3e+004	1,1e+000
Std. Dev.				0,002	417,400		
% RSD				0,0	0,5		



Sample Name	Peak Name	RT	Area	Height	DOSAGE
1 ESSAI 75 %	PARACETAMOL	8,345	57020	5033	1,00000



TEMOIN + ECOUVILLON 75 %: Date Acquired: 25/04/2018 20:51:29; Vial: 32; Inj #: 1; Channel:

**System Suitability Summary Results**  
Name: PARACETAMOL

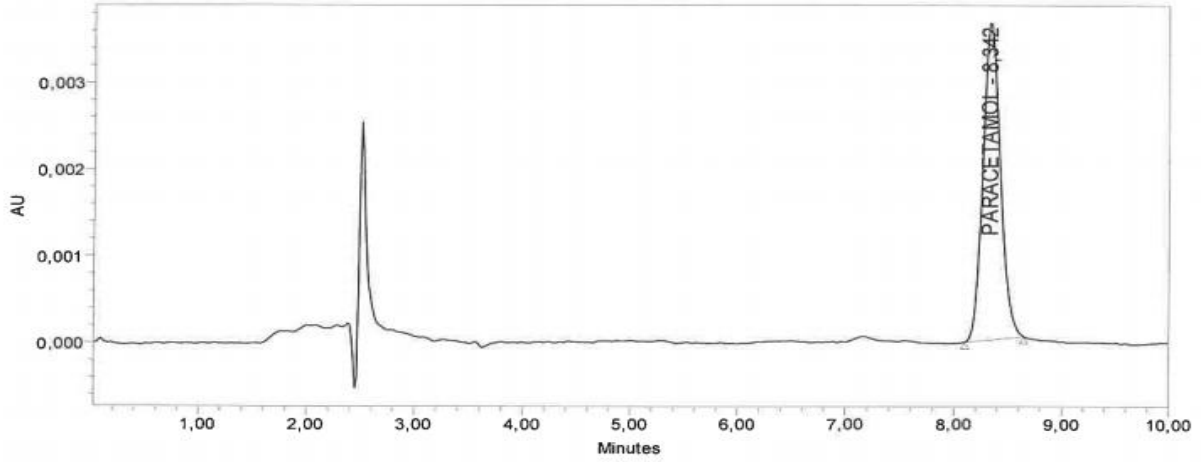
	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
1	TEMOIN + ECOUVILLON 75 %	32	1	PARACETAMOL	8,346	118808	1,298060e+004	1,146254e+000
Mean					8,346	118808,151	1,3e+004	1,1e+000
Std. Dev.								
% RSD								



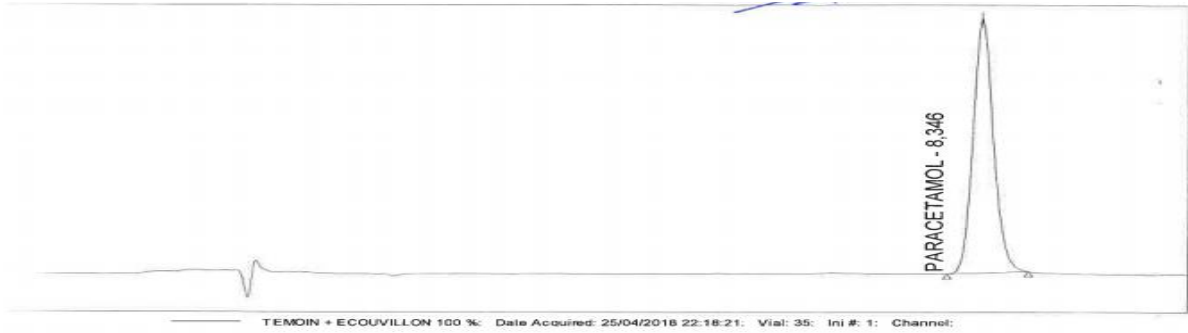
TEMOIN 75 %: Date Acquired: 25/04/2018 19:46:26; Vial: 31; Inj #: 1; Channel:  
 TEMOIN 75 %: Date Acquired: 25/04/2018 19:57:16; Vial: 31; Inj #: 2; Channel:  
 TEMOIN 75 %: Date Acquired: 25/04/2018 20:08:06; Vial: 31; Inj #: 3; Channel:  
 TEMOIN 75 %: Date Acquired: 25/04/2018 20:18:56; Vial: 31; Inj #: 4; Channel:  
 TEMOIN 75 %: Date Acquired: 25/04/2018 20:29:46; Vial: 31; Inj #: 5; Channel:  
 TEMOIN 75 %: Date Acquired: 25/04/2018 20:40:36; Vial: 31; Inj #: 6; Channel:

**System Suitability Summary Results**  
Name: PARACETAMOL

	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
1	TEMOIN 75 %	31	1	PARACETAMOL	8,350	121812	1,303088e+004	1,148430e+000
2	TEMOIN 75 %	31	2	PARACETAMOL	8,351	121680	1,303241e+004	1,147898e+000
3	TEMOIN 75 %	31	3	PARACETAMOL	8,348	121893	1,296662e+004	1,142188e+000
4	TEMOIN 75 %	31	4	PARACETAMOL	8,347	122059	1,293939e+004	1,147434e+000
5	TEMOIN 75 %	31	5	PARACETAMOL	8,348	121940	1,291589e+004	1,143973e+000
6	TEMOIN 75 %	31	6	PARACETAMOL	8,347	122010	1,292351e+004	1,148865e+000
Mean					8,348	121898,941	1,3e+004	1,1e+000
Std. Dev.					0,002	137,997		
% RSD					0,0	0,1		

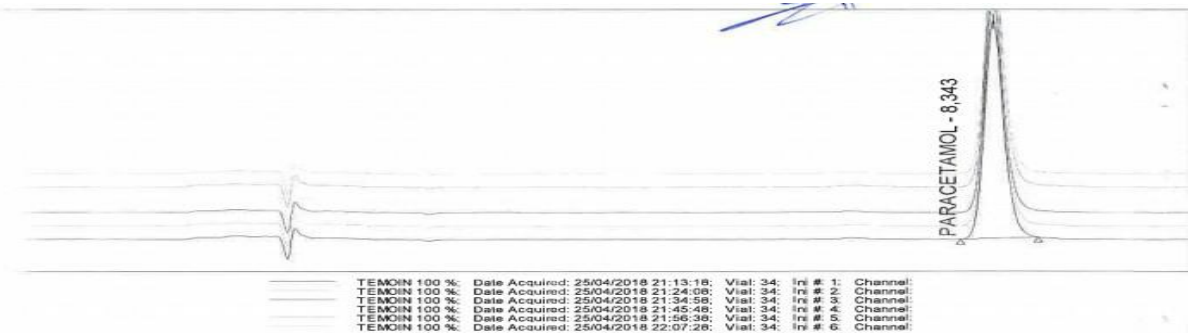


	SampleName	Peak Name	RT	Area	Height	DOSAGE
1	ESSAI 100 %	PARACETAMOL	8,342	41201	3668	1,00000



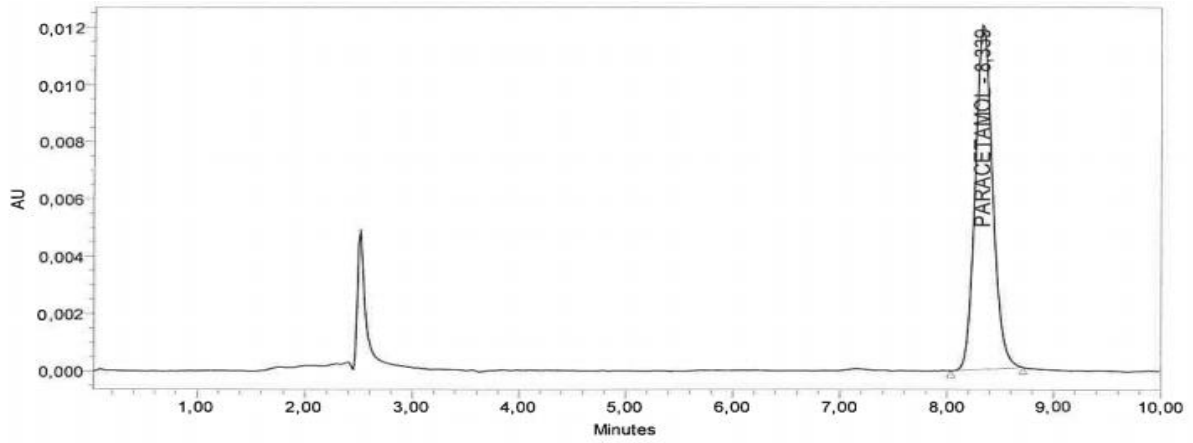
**System Suitability Summary Results**  
Name: PARACETAMOL

Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
TEMOIN + ECOUVILLON 100 %	35	1	PARACETAMOL	8,346	158261	1,297309e+004	1,143623e+000
				8,346	158260,824	1,3e+004	1,1e+000

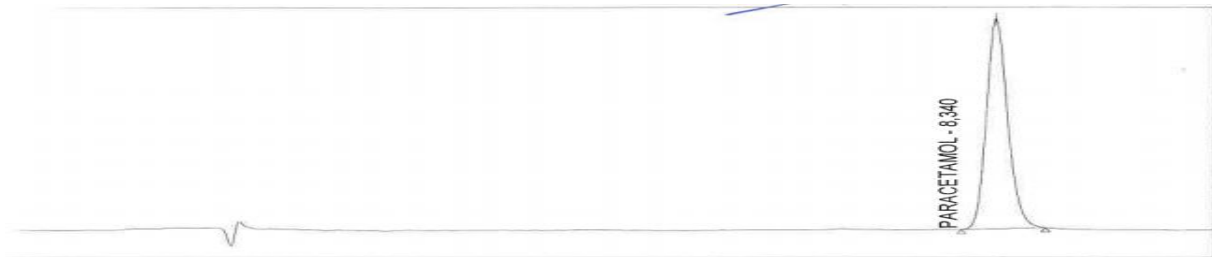


**System Suitability Summary Results**  
Name: PARACETAMOL

	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
1	TEMOIN 100 %	34	1	PARACETAMOL	8,343	159477	1,290074e+004	1,146734e+000
2	TEMOIN 100 %	34	2	PARACETAMOL	8,340	159944	1,287911e+004	1,153726e+000
3	TEMOIN 100 %	34	3	PARACETAMOL	8,341	160006	1,285943e+004	1,153882e+000
4	TEMOIN 100 %	34	4	PARACETAMOL	8,343	160086	1,287683e+004	1,146957e+000
5	TEMOIN 100 %	34	5	PARACETAMOL	8,344	160076	1,290583e+004	1,147857e+000
6	TEMOIN 100 %	34	6	PARACETAMOL	8,346	160036	1,300400e+004	1,148156e+000
	Mean				8,343	159937,378	1,3e+004	1,1e+000
	Std. Dev.				0,002	231,490		
	% RSD				0,0	0,1		



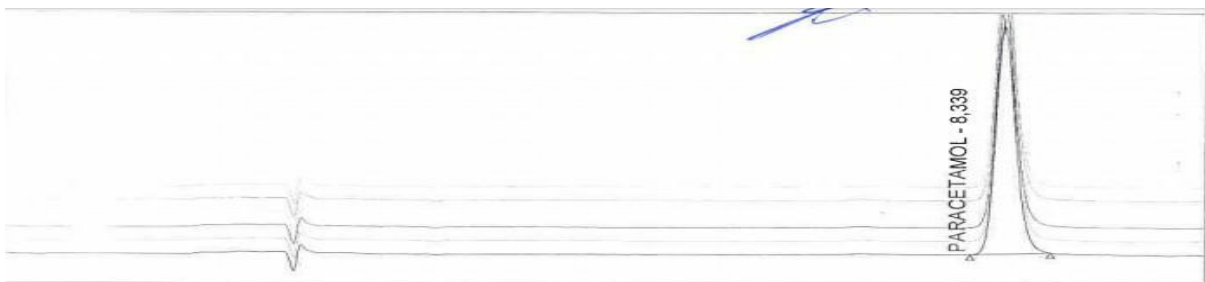
	SampleName	Peak Name	RT	Area	Height	DOSAGE
1	ESSAI 125 %	PARACETAMOL	8,339	137050	12067	1,00000



TEMOIN + ECOUVILLON 125 %: Date Acquired: 25/04/2018 23:45:12: Vial: 38: Inj #: 1: Channel:

**System Suitability Summary Results**  
Name: PARACETAMOL

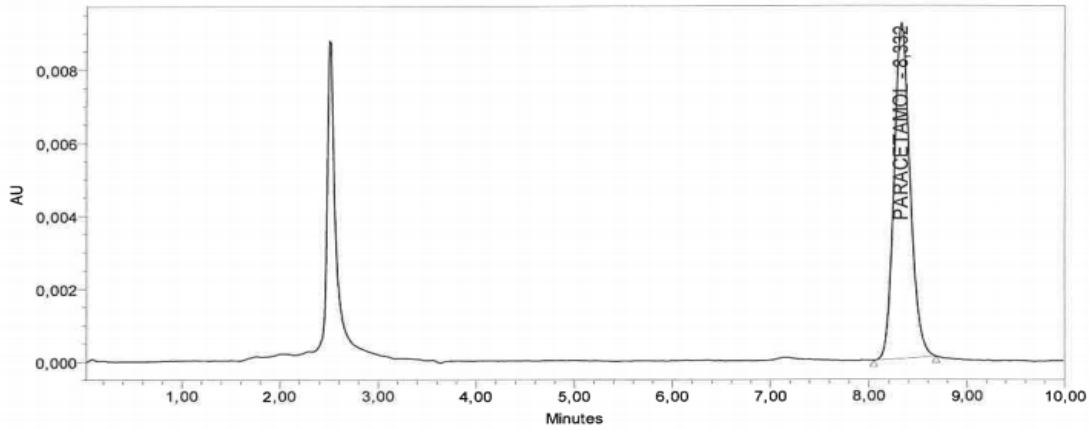
Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
TEMOIN + ECOUVILLON 125 %	38	1	PARACETAMOL	8,340	196224	1,286555e+004	1,152523e+000
				8,340	196224.499	1,3e+004	1,2e+000



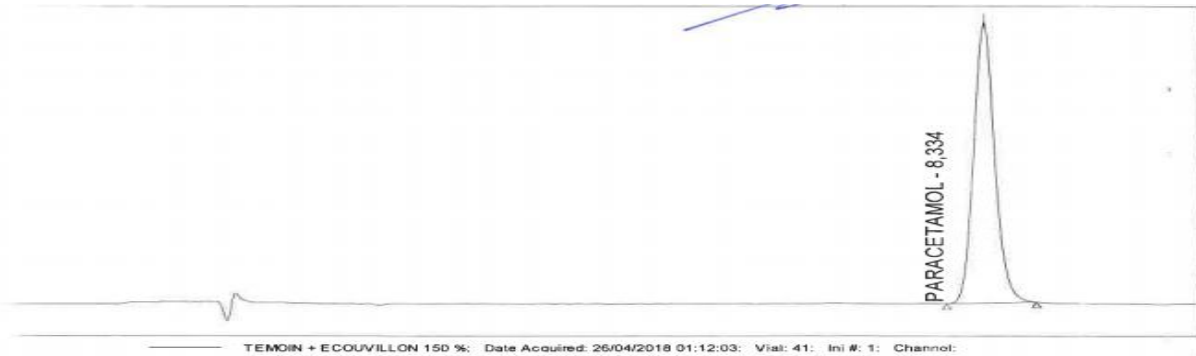
TEMOIN 125 %: Date Acquired: 25/04/2018 22:40:08: Vial: 37: Inj #: 1: Channel:  
 TEMOIN 125 %: Date Acquired: 25/04/2018 22:50:58: Vial: 37: Inj #: 2: Channel:  
 TEMOIN 125 %: Date Acquired: 25/04/2018 23:01:48: Vial: 37: Inj #: 3: Channel:  
 TEMOIN 125 %: Date Acquired: 25/04/2018 23:12:39: Vial: 37: Inj #: 4: Channel:  
 TEMOIN 125 %: Date Acquired: 25/04/2018 23:23:29: Vial: 37: Inj #: 5: Channel:  
 TEMOIN 125 %: Date Acquired: 25/04/2018 23:34:19: Vial: 37: Inj #: 6: Channel:

**System Suitability Summary Results**  
Name: PARACETAMOL

	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
1	TEMOIN 125 %	37	1	PARACETAMOL	8,339	197115	1,290936e+004	1,153720e+000
2	TEMOIN 125 %	37	2	PARACETAMOL	8,341	197150	1,285858e+004	1,151655e+000
3	TEMOIN 125 %	37	3	PARACETAMOL	8,340	197248	1,283583e+004	1,151584e+000
4	TEMOIN 125 %	37	4	PARACETAMOL	8,338	197552	1,289391e+004	1,156093e+000
5	TEMOIN 125 %	37	5	PARACETAMOL	8,341	197291	1,286556e+004	1,150754e+000
6	TEMOIN 125 %	37	6	PARACETAMOL	8,340	198235	1,291723e+004	1,155997e+000
Mean					8,340	197431.832	1,3e+004	1,2e+000
Std. Dev.					0,001	422,717		
% RSD					0,0	0,2		



	SampleName	Peak Name	RT	Area	Height	DOSAGE
1	ESSAI 150 %	PARACETAMOL	8,332	104226	9204	1,00000

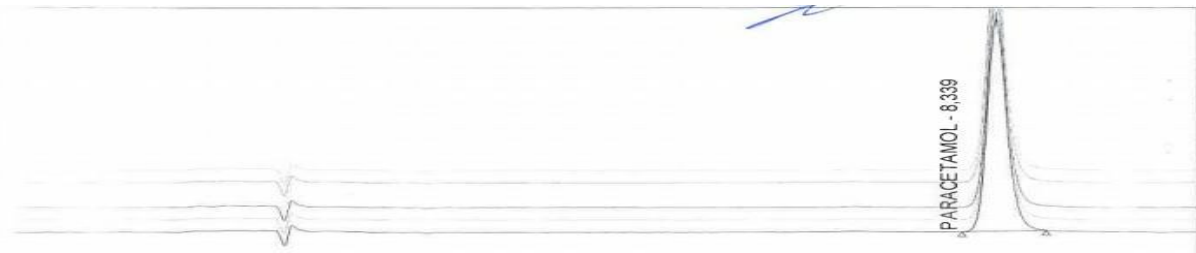


TEMOIN + ECOUVILLON 150 %: Date Acquired: 26/04/2018 01:12:03: Vial: 41: Inj #: 1: Channel:

**System Suitability Summary Results**

Name: PARACETAMOL

Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
TEMOIN + ECOUVILLON 150 %	41	1	PARACETAMOL	8,334	235141	1,292024e+004	1,157996e+000
				8,334	235141,063	1,3e+004	1,2e+000



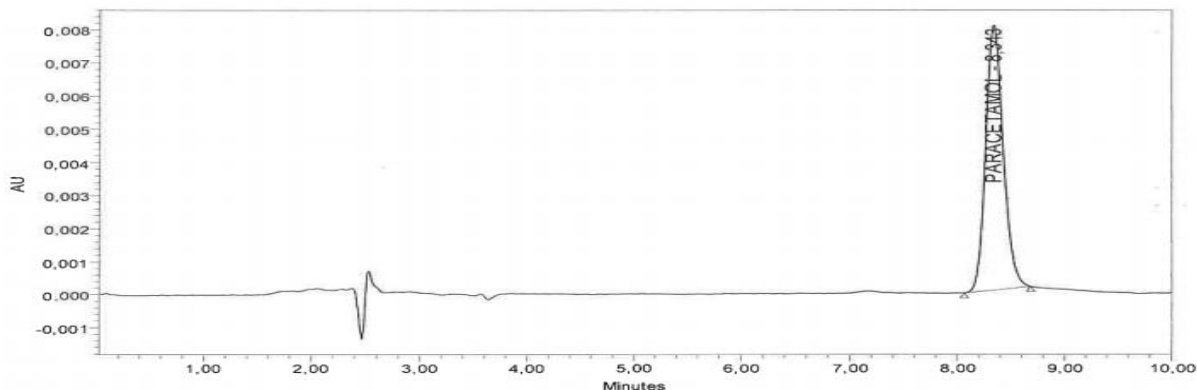
TEMOIN 150 %: Date Acquired: 26/04/2018 00:07:01: Vial: 40: Inj #: 1: Channel:  
 TEMOIN 150 %: Date Acquired: 26/04/2018 00:17:51: Vial: 40: Inj #: 2: Channel:  
 TEMOIN 150 %: Date Acquired: 26/04/2018 00:28:40: Vial: 40: Inj #: 3: Channel:  
 TEMOIN 150 %: Date Acquired: 26/04/2018 00:39:30: Vial: 40: Inj #: 4: Channel:  
 TEMOIN 150 %: Date Acquired: 26/04/2018 00:50:20: Vial: 40: Inj #: 5: Channel:  
 TEMOIN 150 %: Date Acquired: 26/04/2018 01:01:10: Vial: 40: Inj #: 6: Channel:

**System Suitability Summary Results**

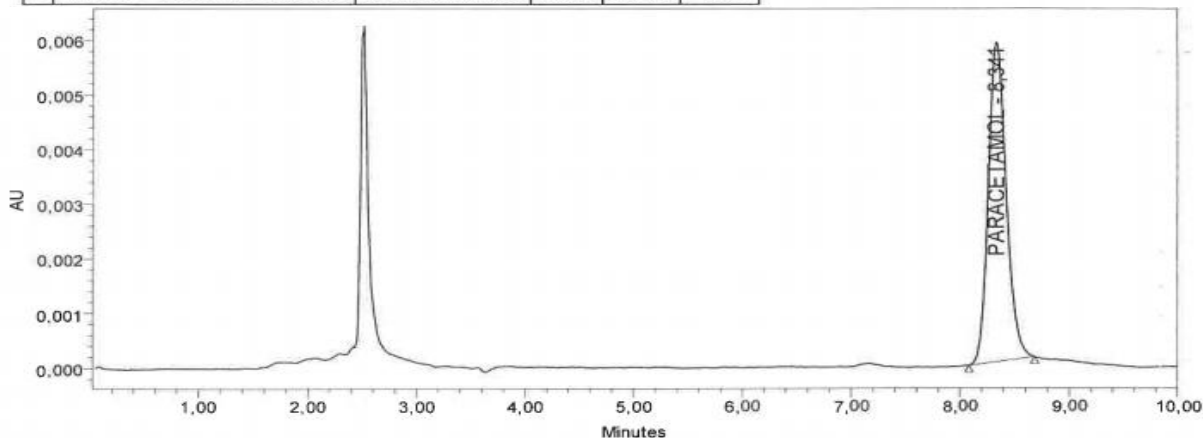
Name: PARACETAMOL

	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
1	TEMOIN 150 %	40	1	PARACETAMOL	8,339	237759	1,288759e+004	1,158803e+000
2	TEMOIN 150 %	40	2	PARACETAMOL	8,337	238471	1,293407e+004	1,160699e+000
3	TEMOIN 150 %	40	3	PARACETAMOL	8,337	237950	1,293797e+004	1,156536e+000
4	TEMOIN 150 %	40	4	PARACETAMOL	8,336	238561	1,293305e+004	1,158294e+000
5	TEMOIN 150 %	40	5	PARACETAMOL	8,334	238765	1,299452e+004	1,153778e+000
6	TEMOIN 150 %	40	6	PARACETAMOL	8,335	238390	1,298246e+004	1,155478e+000
Mean					8,336	238316,271	1,3e+004	1,2e+000
Std. Dev.					0,002	383,594		
% RSD					0,0	0,2		

# Annexe02 : Résultats de troisième jour



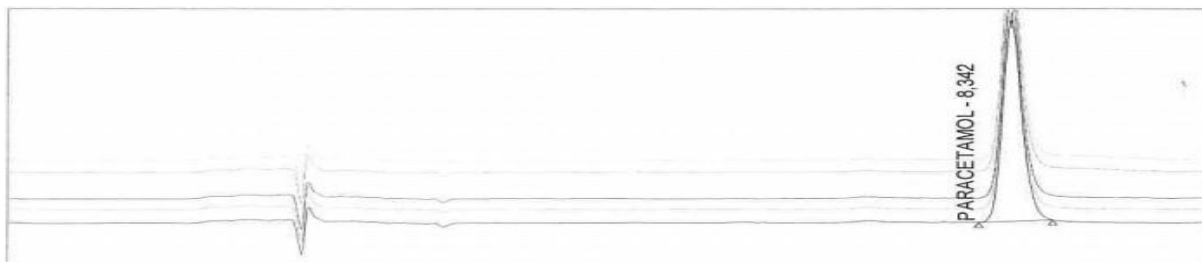
	SampleName	Peak Name	RT	Area	Height
1	TEMOIN + ECOUVILLON 50 %	PARACETAMOL	8,343	90728	8023



Channel 2487Channel 1; Processed Channel: ; Result Id: 43087; Processing Method: dosage

### Processed Channel Descr.:

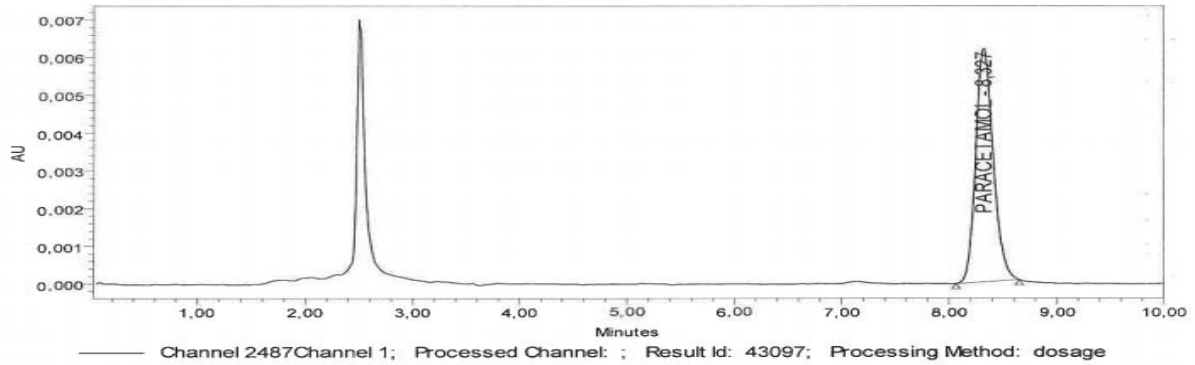
	SampleName	Peak Name	RT	Area
1	ESSAI 50 %	PARACETAMOL	8,341	66370



TEMOIN 50 %: Date Acquired: 24/04/2018 18:12:29; Vial: 28; Inj #: 1; Channel:  
 TEMOIN 50 %: Date Acquired: 24/04/2018 18:23:19; Vial: 28; Inj #: 2; Channel:  
 TEMOIN 50 %: Date Acquired: 24/04/2018 18:34:09; Vial: 28; Inj #: 3; Channel:  
 TEMOIN 50 %: Date Acquired: 24/04/2018 18:44:59; Vial: 28; Inj #: 4; Channel:  
 TEMOIN 50 %: Date Acquired: 24/04/2018 18:55:49; Vial: 28; Inj #: 5; Channel:  
 TEMOIN 50 %: Date Acquired: 24/04/2018 19:06:39; Vial: 28; Inj #: 6; Channel:

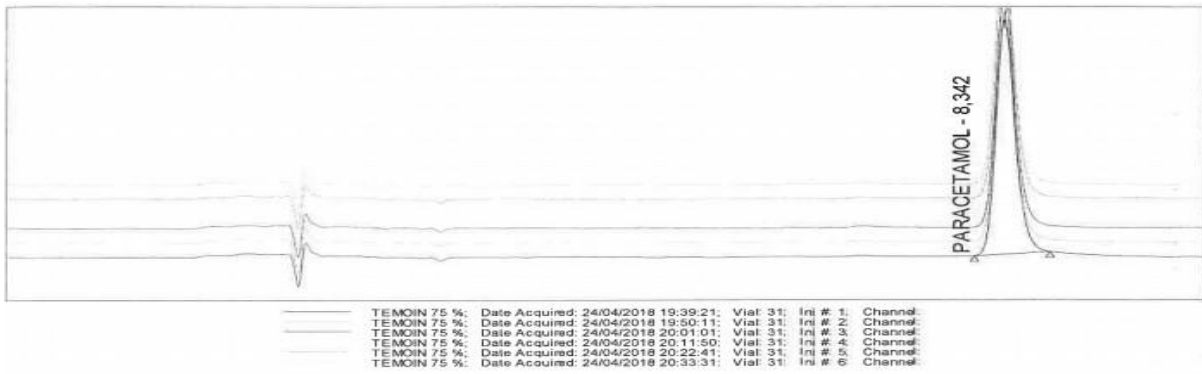
### System Suitability Summary Results Name: PARACETAMOL

	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
1	TEMOIN 50 %	28	1	PARACETAMOL	8,342	100779	1,292815e+004	1,151194e+000
2	TEMOIN 50 %	28	2	PARACETAMOL	8,339	100815	1,322193e+004	1,150132e+000
3	TEMOIN 50 %	28	3	PARACETAMOL	8,340	100617	1,301575e+004	1,150489e+000
4	TEMOIN 50 %	28	4	PARACETAMOL	8,341	100463	1,297636e+004	1,143396e+000
5	TEMOIN 50 %	28	5	PARACETAMOL	8,339	99899	1,309565e+004	1,141641e+000
6	TEMOIN 50 %	28	6	PARACETAMOL	8,339	100411	1,296183e+004	1,140261e+000
	Mean				8,340	100497,318	1,3e+004	1,1e+000
	Std. Dev.				0,001	334,948		
	% RSD				0,0	0,3		



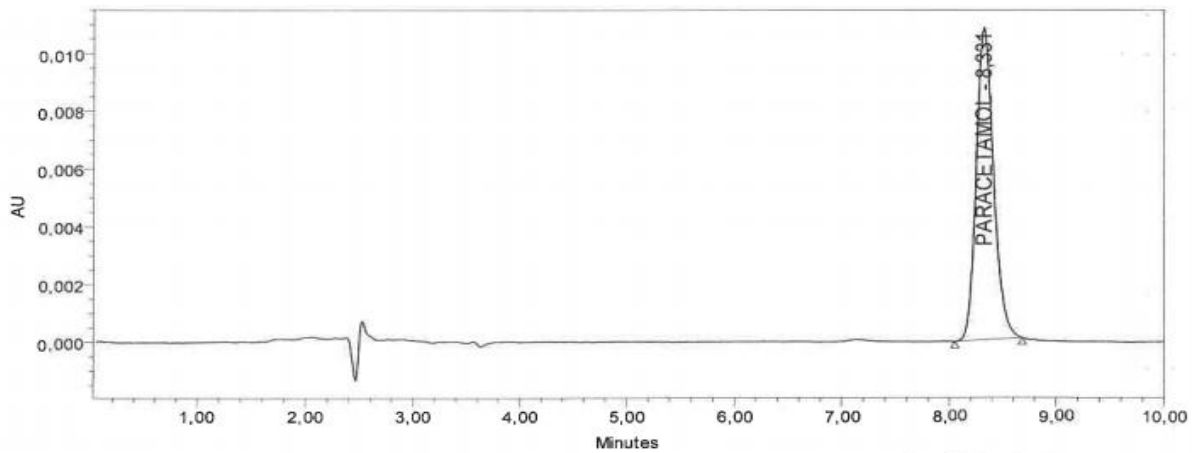
**Processed Channel Descr.:**

	SampleName	Peak Name	RT	Area
1	ESSAI 75 %	PARACETAMOL	8,327	69889



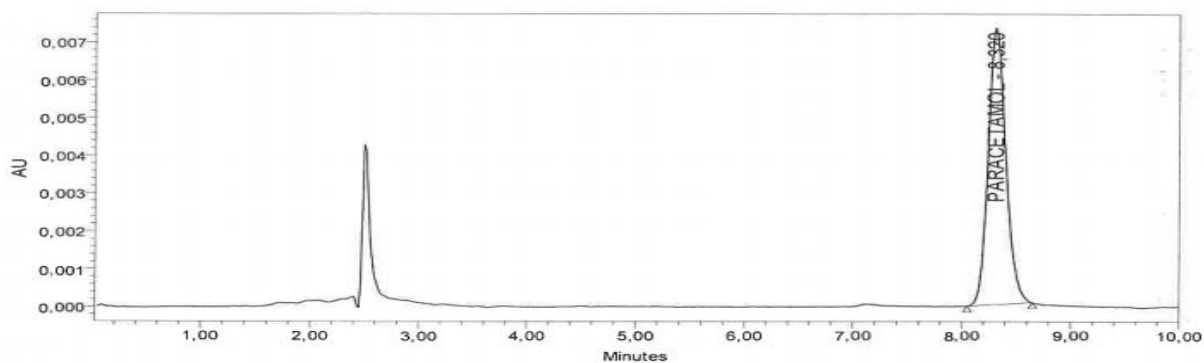
**System Suitability Summary Results**  
Name: PARACETAMOL

	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
1	TEMOIN 75 %	31	1	PARACETAMOL	8,342	124372	1,286310e+004	1,155827e+000
2	TEMOIN 75 %	31	2	PARACETAMOL	8,338	124099	1,293346e+004	1,160049e+000
3	TEMOIN 75 %	31	3	PARACETAMOL	8,339	124046	1,296906e+004	1,162940e+000
4	TEMOIN 75 %	31	4	PARACETAMOL	8,339	123700	1,299477e+004	1,156705e+000
5	TEMOIN 75 %	31	5	PARACETAMOL	8,336	123839	1,304493e+004	1,162264e+000
6	TEMOIN 75 %	31	6	PARACETAMOL	8,333	124050	1,304904e+004	1,159944e+000
Mean					8,338	124017,897	1,3e+004	1,2e+000
Std. Dev.					0,003	231,083		
% RSD					0,0	0,2		



**Processed Channel Descr.:**

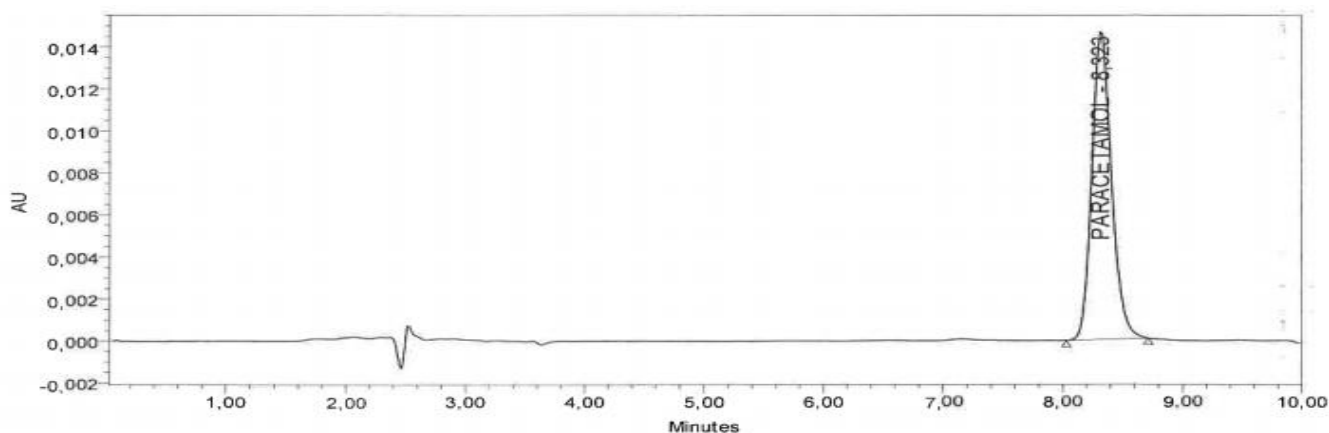
	SampleName	Peak Name	RT	Area
1	TEMOIN + ECOUVILLON 75 %	PARACETAMOL	8,331	122218



Channel 2487Channel 1; Processed Channel: ; Result Id: 43107; Processing Method: dosage

**Processed Channel Descr.:**

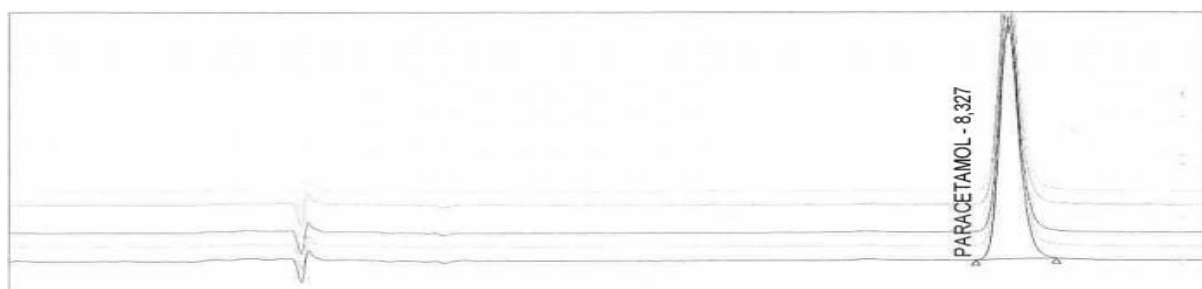
	SampleName	Peak Name	RT	Area
1	ESSAI 100 %	PARACETAMOL	8,320	82548



Channel 2487Channel 1; Processed Channel: ; Result Id: 43106; Processing Method: dosage

**Processed Channel Descr.:**

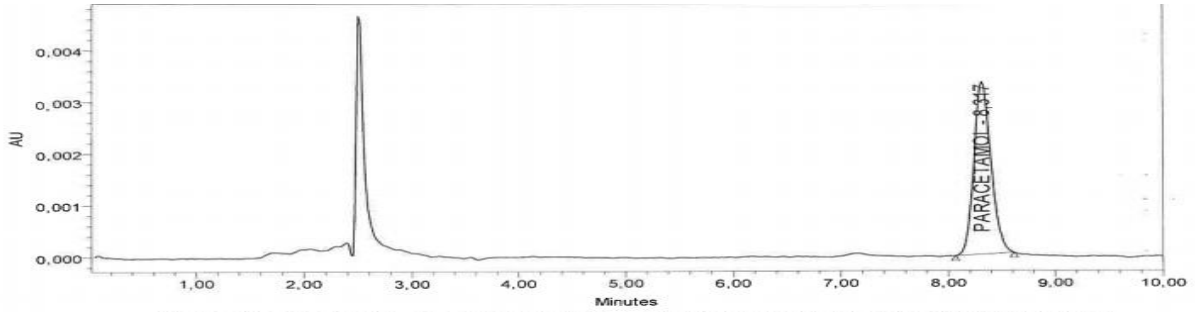
	SampleName	Peak Name	RT	Area
1	TEMOIN + ECOUVILLON 100 %	PARACETAMOL	8,323	166556



TEMOIN 100 %; Date Acquired: 24/04/2018 21:05:11; Vial: 34; Inj # 1; Channel:  
 TEMOIN 100 %; Date Acquired: 24/04/2018 21:17:01; Vial: 34; Inj # 2; Channel:  
 TEMOIN 100 %; Date Acquired: 24/04/2018 21:27:48; Vial: 34; Inj # 3; Channel:  
 TEMOIN 100 %; Date Acquired: 24/04/2018 21:38:39; Vial: 34; Inj # 4; Channel:  
 TEMOIN 100 %; Date Acquired: 24/04/2018 21:49:29; Vial: 34; Inj # 5; Channel:  
 TEMOIN 100 %; Date Acquired: 24/04/2018 22:00:19; Vial: 34; Inj # 6; Channel:

**System Suitability Summary Results**  
Name: PARACETAMOL

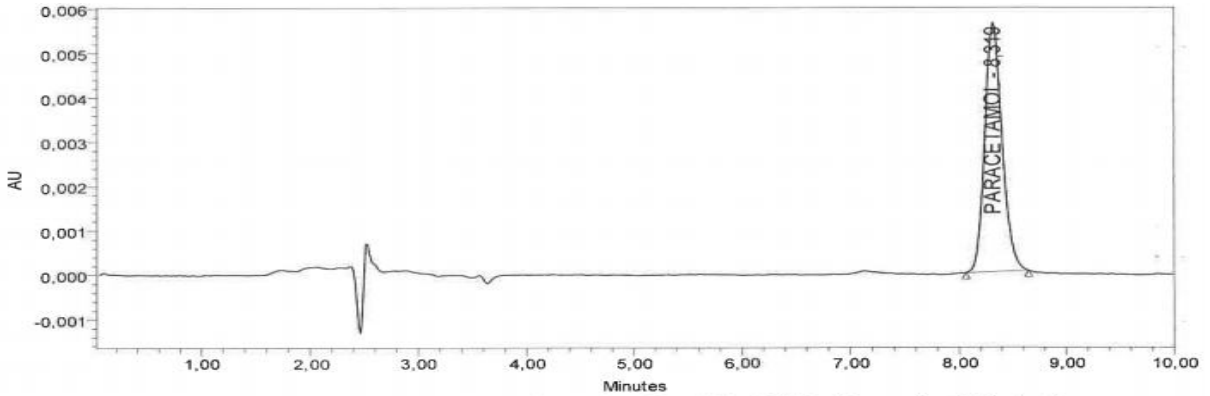
	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
1	TEMOIN 100 %	34	1	PARACETAMOL	8,327	167322	1,294542e+004	1,156857e+000
2	TEMOIN 100 %	34	2	PARACETAMOL	8,327	167177	1,292243e+004	1,157356e+000
3	TEMOIN 100 %	34	3	PARACETAMOL	8,324	167119	1,289940e+004	1,161856e+000
4	TEMOIN 100 %	34	4	PARACETAMOL	8,323	167044	1,294415e+004	1,162499e+000
5	TEMOIN 100 %	34	5	PARACETAMOL	8,323	167182	1,293108e+004	1,162392e+000
6	TEMOIN 100 %	34	6	PARACETAMOL	8,327	166973	1,295946e+004	1,154489e+000
Mean					8,325	167136,101	1,3e+004	1,2e+000
Std. Dev.					0,002	121,429		
% RSD					0,0	0,1		



Channel 2487Channel 1; Processed Channel: ; Result Id: 43117; Processing Method: dosage

**Processed Channel Descr.:**

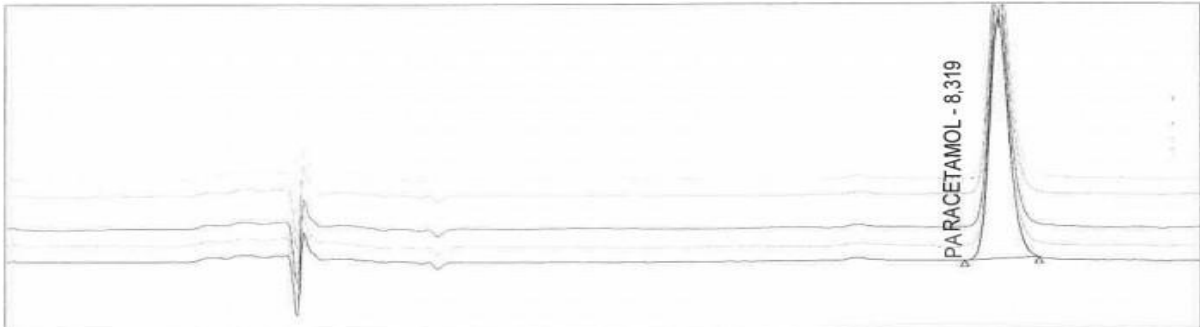
	SampleName	Peak Name	RT	Area
1	ESSAI 125 %	PARACETAMOL	8,317	37225



Channel 2487Channel 1; Processed Channel: ; Result Id: 43116; Processing Method: dosage

**Processed Channel Descr.:**

	SampleName	Peak Name	RT	Area
1	TEMOIN + ECOUVILLON 125 %	PARACETAMOL	8,319	63098

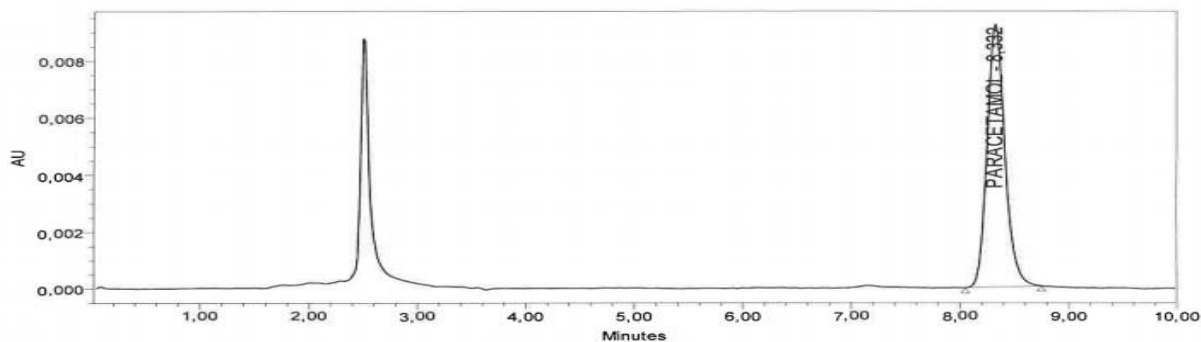


TEMOIN 125 % Date Acquired: 24/04/2018 22:33:00; Vial: 37; Inj #: 1; Channel:  
 TEMOIN 125 % Date Acquired: 24/04/2018 22:43:50; Vial: 37; Inj #: 2; Channel:  
 TEMOIN 125 % Date Acquired: 24/04/2018 22:54:40; Vial: 37; Inj #: 3; Channel:  
 TEMOIN 125 % Date Acquired: 24/04/2018 23:05:29; Vial: 37; Inj #: 4; Channel:  
 TEMOIN 125 % Date Acquired: 24/04/2018 23:16:20; Vial: 37; Inj #: 5; Channel:  
 TEMOIN 125 % Date Acquired: 24/04/2018 23:27:10; Vial: 37; Inj #: 6; Channel:

**System Suitability Summary Results**

Name: PARACETAMOL

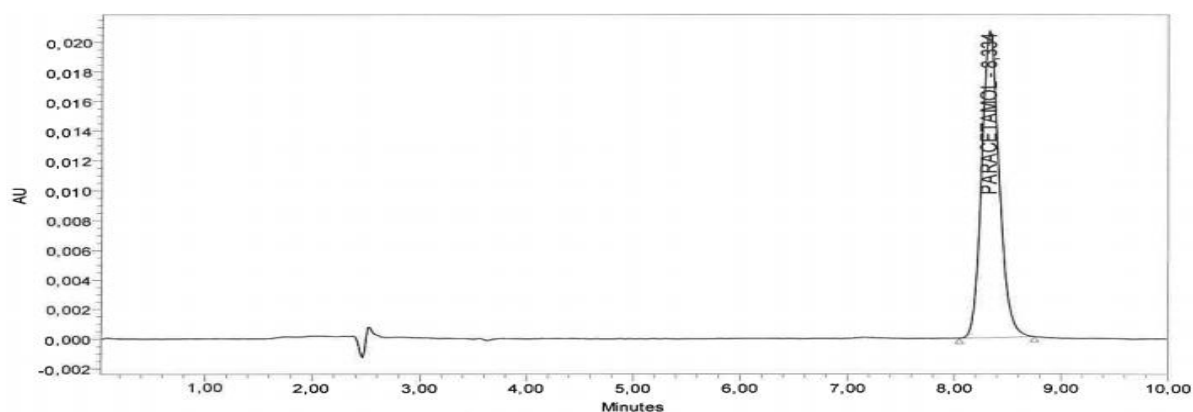
	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
1	TEMOIN 125 %	37	1	PARACETAMOL	8,319	65773	1,296390e+004	1,144790e+000
2	TEMOIN 125 %	37	2	PARACETAMOL	8,320	65118	1,305358e+004	1,148574e+000
3	TEMOIN 125 %	37	3	PARACETAMOL	8,320	65231	1,307107e+004	1,152264e+000
4	TEMOIN 125 %	37	4	PARACETAMOL	8,321	65021	1,309660e+004	1,141138e+000
5	TEMOIN 125 %	37	5	PARACETAMOL	8,320	65007	1,317191e+004	1,143841e+000
6	TEMOIN 125 %	37	6	PARACETAMOL	8,323	65130	1,312508e+004	1,143653e+000
	Mean				8,321	65213,438	1,3e+004	1,1e+000
	Std. Dev.				0,002	286,121		
	% RSD				0,0	0,4		



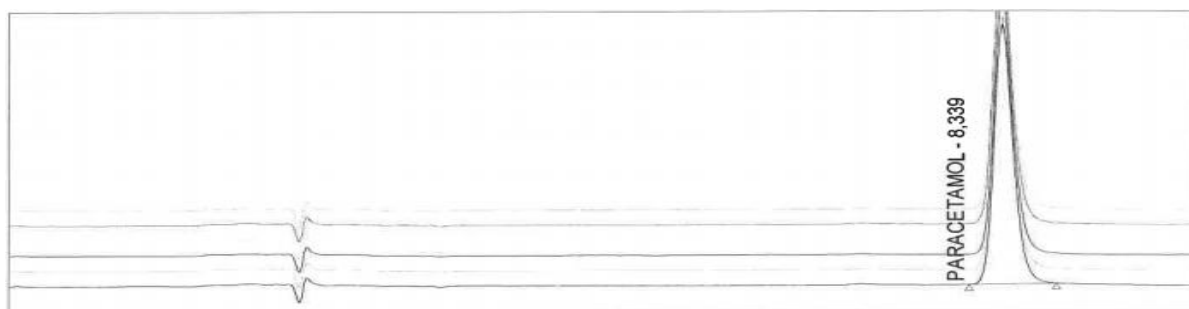
Channel 2487Channel 1; Processed Channel: ; Result Id: 44598; Processing Method: dosage

**Processed Channel Descr.:**

	SampleName	Peak Name	RT	Area
1	ESSAI 150 %	PARACETAMOL	8,332	105323



	SampleName	Peak Name	RT	Area	Height
1	TEMOIN + ECOUVILLON 150 %	PARACETAMOL	8,334	235141	20664



----- TEMOIN 150 %; Date Acquired: 26/04/2018 00:07:01; Vial: 40; Inj # 1; Channel:  
 ----- TEMOIN 150 %; Date Acquired: 26/04/2018 00:17:51; Vial: 40; Inj # 2; Channel:  
 ----- TEMOIN 150 %; Date Acquired: 26/04/2018 00:28:40; Vial: 40; Inj # 3; Channel:  
 ----- TEMOIN 150 %; Date Acquired: 26/04/2018 00:39:30; Vial: 40; Inj # 4; Channel:  
 ----- TEMOIN 150 %; Date Acquired: 26/04/2018 00:50:20; Vial: 40; Inj # 5; Channel:  
 ----- TEMOIN 150 %; Date Acquired: 26/04/2018 01:01:10; Vial: 40; Inj # 6; Channel:

**System Suitability Summary Results**

Name: PARACETAMOL

	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	EP Plate Count	Symmetry Factor
1	TEMOIN 150 %	40	1	PARACETAMOL	8,339	238575	1,287167e+004	1,163018e+000
2	TEMOIN 150 %	40	2	PARACETAMOL	8,337	239920	1,290400e+004	1,166410e+000
3	TEMOIN 150 %	40	3	PARACETAMOL	8,337	239361	1,291085e+004	1,163071e+000
4	TEMOIN 150 %	40	4	PARACETAMOL	8,336	239459	1,291495e+004	1,163263e+000
5	TEMOIN 150 %	40	5	PARACETAMOL	8,334	239510	1,297951e+004	1,157929e+000
6	TEMOIN 150 %	40	6	PARACETAMOL	8,335	239086	1,296864e+004	1,159320e+000
Mean					8,336	239318,573	1,3e+004	1,2e+000
Std. Dev.					0,002	453,418		
% RSD					0,0	0,2		



## Annexe 03

**Contamination croisée** : c'est la contamination d'un produit par un autre soit directement, soit par l'intermédiaire d'un équipement de production par exemple. Elle peut se produire lors de la fabrication simultanée de 2 produits dans des zones voisines ou lors de la fabrication successive de deux produits sur les mêmes équipements.

**VALIDATION** : Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés.

**Validation du nettoyage** : preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication de médicaments.

**PROCÉDURE** : Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments.

**Un risque** : dans le dictionnaire le mot risque est un « danger, inconvénient plus au moins probable auquel on est exposé »

Ou c'est « un danger éventuel plus au moins prévisible »

**Temps de rétention** : temps au bout duquel un composé élué de la colonne est détecté.

**Réfractomètre**: il mesure la variation de l'indice de réfraction du liquide à la sortie de la colonne. Cette mesure, extrêmement précise, dépend néanmoins de la température du liquide. On compare cet indice avec celui de la phase mobile pure : il y a donc une référence d'où le terme de variation de l'indice. Ce détecteur exclut les variations de la composition de la phase mobile ; il n'est donc possible de travailler qu'en mode isocratique avec ce détecteur.