

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 05

VALIDATION DE NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS
DE PRODUCTION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Laïla LAFTINE

Née le 27 Juin 1984 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES: Validation de nettoyage – Bonnes pratiques de fabrication –
Equipements de production.

JURY

Mr. J. TAOUFIK

Professeur de Chimie Thérapeutique

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Mr. M. DRAOUI

Professeur de Chimie Analytique

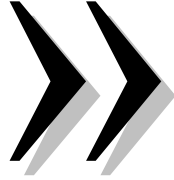
Mr. A. BOUKLOUZE

Professeur des Applications Pharmaceutiques

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعاً وقلبا خاشعا وشفاء من
كل داء وسقم



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan
- 55. Pr. OHAYON Victor*

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

- 57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
- 58. Pr. DAFIRI Rachida
- 59. Pr. FAIK Mohamed
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
- 61. Pr. HERMAS Mohamed
- 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed*
- 65. Pr. ADNANOUI Mohamed
- 66. Pr. AOUNI Mohamed
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 70. Pr. CHAD Bouziane
- 71. Pr. CHKOFF Rachid
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
- 73. Pr. HACHIM Mohammed*
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha
- 76. Pr. MANSOURI Fatima
- 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 78. Pr. SEDRATI Omar*
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas
- 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 82. Pr. ATMANI Mohamed*
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
- 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
- 88. Pr. BENSOUDA Yahia
- 89. Pr. BERRAHO Amina
- 90. Pr. BEZZAD Rachid
- 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 92. Pr. CHANA El Houssaine*
- 93. Pr. CHERRAH Yahia
- 94. Pr. CHOKAIRI Omar
- 95. Pr. FAJRI Ahmed*
- 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 97. Pr. KHATTAB Mohamed
- 98. Pr. NEJMI Maati
- 99. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
- 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

- Urologie
- Chirurgie - Pédiatrique
- Neurologie
- Gynécologie Obstétrique
- Pédiatrie
- Gynécologie - Obstétrique
- Traumatologie - Orthopédie
- Radiologie
- Ophtalmologie
- Neurochirurgie
- Radiologie
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Pédiatrie

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAoui Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAoui Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

- Réanimation Médicale
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Gynécologie Obstétrique
- Urologie
- Urologie
- Gastro-Entérologie
- Médecine Interne
- Anesthésie Réanimation
- Anesthésie Réanimation
- Chirurgie Générale
- Oto-Rhino-Laryngologie
- Gynécologie Obstétrique
- Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
- Cardiologie
- Urologie
- Ophtalmologie
- Neurologie
- Chirurgie Générale
- Oncologie Médicale
- Néphrologie
- Radiologie
- Traumatologie Orthopédie
- Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

- Radiologie
- Chirurgie Pédiatrie
- Chirurgie réparatrice et plastique
- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Parasitologie
- Anatomie Pathologique
- Pédiatrie
- Radiologie
- Chirurgie Générale

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOUI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
 241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouha
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed*
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUIJLAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

- 395. Pr. ABBASSI Abdelah
- 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
- 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
- 398. Pr. ALLALI fadoua
- 399. Pr. AMAR Yamama
- 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
- 401. Pr. AZIZ Nouredine*
- 402. Pr. BAHIRI Rachid
- 403. Pr. BARAKAT Amina
- 404. Pr. BENHALIMA Hanane
- 405. Pr. BENHARBIT Mohamed
- 406. Pr. BENYASS Aatif
- 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
- 408. Pr. BOUKALATA Salwa
- 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
- 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
- 411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
- 412. Pr. HAJJI Leila
- 413. Pr. HESSISSEN Leila
- 414. Pr. JIDAL Mohamed*
- 415. Pr. KARIM Abdelouahed
- 416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
- 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
- 418. Pr. LYACOUBI Mohammed
- 419. Pr. NIAMANE Radouane*
- 420. Pr. RAGALA Abdelhak
- 421. Pr. REGRAGUI Asmaa
- 422. Pr. SBIHI Souad
- 423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
- 424. Pr. ZERAIDI Najia

- Chirurgie Réparatrice et Plastique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Rhumatologie
- Néphrologie
- Ophtalmologie
- Radiologie
- Rhumatologie
- Pédiatrie
- Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
- Ophtalmologie
- Cardiologie
- Ophtalmologie
- Radiologie
- Ophtalmologie
- Biophysique
- Microbiologie
- Cardiologie
- Pédiatrie
- Radiologie
- Ophtalmologie
- Cardiologie
- Chirurgie Cardio Vasculaire
- Parasitologie
- Rhumatologie
- Gynécologie Obstétrique
- Anatomie Pathologique
- Histo Embryologie Cytogénétique
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

- 425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
- 426. Pr. AFIFI Yasser
- 427. Pr. AKJOUJ Said*
- 428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
- 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
- 430. Pr. BENCHEIKH Razika
- 431. Pr. BIYI Abdelhamid*
- 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
- 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
- 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
- 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
- 436. Pr. DOGHMI Nawal
- 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
- 438. Pr. FELLAT Ibtissam
- 439. Pr. FAROUDY Mamoun
- 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
- 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq

- Rhumatologie
- Dermatologie
- Radiologie
- Dermatologie
- Hématologie
- O.R.L
- Biophysique
- Chirurgie – Pédiatrique
- Chirurgie Cardio-Vasculaire
- Chirurgie Cardio-Vasculaire
- Gynécologie Obstétrique
- Cardiologie
- Gastro-Entérologie
- Cardiologie
- Anesthésie Réanimation
- Urologie
- Médecine Interne
- Anesthésie Réanimation
- Microbiologie
- Radiologie
- Urologie

- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



JE DEDIE CETTE THESE

A TRÈS CHERS PARENTS

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Soyez assurés de ma profonde reconnaissance pour tout l'amour que vous n'avez donné.

Considérez ce travail comme le symbole de l'aboutissement de mes études et mon départ dans la vie.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A CHER FRÈRE YASSINE

Je te dédie cette thèse en te souhaitant beaucoup de bonheur et de réussite.

*Ton soutien et tes encouragements ont été pour moi une source de courage,
de confiance et de patience.*

A MON PETIT FRÈRE EL MEHDI

Pour ton sens de l'humour, ta gentillesse et ta grande serviabilité.

*Puissions-nous rester amis, complices et unis dans la tendresse pour
toujours.*

A TOUTE LA FAMILLE LAFTINE

*Que ce travail soit le témoignage de ma plus profonde affection et de ma
reconnaissance.*

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TAOUFIK
PROFESSEUR DE LA CHIMIE THERAPEUTIQUE

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant d'assurer la présidence de notre jury de thèse.

Vos conseils, vos orientations, durant les études nous ont été très précieux, nous espérons être dignes de votre confiance.

Veillez accepter, cher maître, l'expression de nos vifs remerciements, de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. CHERRAH

PROFESSEUR DE LA PHARMACOLOGIE

Nous sommes touchés par l'honneur que vous faites en acceptant de diriger ce travail.

Que votre compétence pratique, votre rigueur au travail et vos qualités humaines et professionnelles soient pour nous le meilleur exemple à suivre.

Veillez accepter, cher maître, l'expression de nos vifs remerciements, de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. DRAOUI
PROFESSEUR DE LA CHIMIE ANALYTIQUE

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger ce travail.*

Nous espérons que le sujet de cette thèse aura suscité votre intérêt.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BOUKLOUZE

PROFESSEUR AGREGÉ DES APPLICATIONS PHARMACEUTIQUES

Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Veillez accepter, cher maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

MES REMERCIEMENT VONT EGLEMENT A :

MONSIEUR NOUR ALAMI

PHARMACIEN RESPONSABLE

LABORATOIRES SERVIER MAROC

Votre présence au sein de ce jury est la preuve de la grande union et fraternité entre les pharmaciens.

Nous ne saurions vous remercier pour votre précieuse aide, votre grande disponibilité et les conseils que vous avez prodigués.

Que votre compétence pratique, votre rigueur au travail et vos qualités humaines et professionnelles soient pour nous le meilleur exemple à suivre.

MONSIEUR PASCAL BARRAF
DIRECTEUR INDUSTRIEL
LABORATOIRES SERVIER MAROC

Nos sincères remerciements pour l'extrême courtoisie de votre accueil bienveillant et aimable dont nous vous avez entouré pendant la période de stage de fin d'étude et la période d'élaboration de ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous témoigner de notre gratitude et nos vifs remerciements pour tout le temps que vous nous avez accordé.

MADemoiselle KAWTHAR TAHIRI
RESPONSABLE CONTROLE QUALITE
LABORATOIRES SERVIER MAROC

Il n'y a pas de termes assez forts pour décrire le profond respect et l'admiration que nous vous portons. Vous aussi, vous faites partie de ces personnes qui ont croisé notre chemin et nous ont soutenu durant la période d'élaboration de ce travail.

Que votre compétence pratique, votre rigueur au travail et vos qualités humaines et professionnelles soient pour nous le meilleure exemple à suivre.

Qu'il nous soit permis de vous témoigner de notre gratitude et nos vifs remerciements pour tout le temps que vous nous avez accordé.

MADAME HIND WAHBI
TECHNICIENNE DE LABORATOIRE
LABORATOIRES SERVIER MAROC

Nous vous remercions vivement pour l'aide et les conseils que vous nous avez prodigués pour l'élaboration de ce travail.

Votre large compétence, votre dévouement et votre rigueur dans le travail sont autant d'exemples pour nous et pour tous les techniciens de laboratoire.

Nous vous remercions particulièrement pour avoir toujours été présente à notre côté et ce aussi bien à la vie professionnelle ou personnelle.

*TOUS LES RESPONSABLES, TECHNICIENS DE LABORATOIRE ET
OPERATEURS DES LABORATOIRES SERVIER MAROC*

*Nous vous remercions vivement pour l'aide et les conseils que vous nous
prodigués pour l'élaboration de ce travail.*

A decorative frame with a double-line border and a scalloped, ornate shape, enclosing the text.

**LISTE DES FIGURES,
TABLEAUX ET ANNEXES**

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Conception d'harmonisation.....	12
Figure 2 : Méthodologie de validation d'un procédé	17
Figure 3 : Lutte contre la contamination	25
Figure 4 : Etapes d'élimination des salissures d'une surface.....	29
Figure 5 : Cercle de Sinner.....	32
Figure 6 : Classification des souillures	34
Figure 7 : Conception d'une procédure de nettoyage	39
Figure 8 : Classification de détergents	49
Figure 9 : Méthodologie générale de validation de nettoyage	57
Figure 10: Technique d'essuyage au swab.....	82
Figure 11 : Etapes de fabrication des comprimés nus.....	147

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Efficacité de nettoyage selon le type de la surface.....	33
Tableau 2 : Comparaison entre le nettoyage manuel et automatique.....	54
Tableau 3 : Validation des méthodes d'analyse	69
Tableau 4 : Classement des équipements de production.....	78
Tableau 5 : Détermination de la criticité globale	79
Tableau 6 : Avantages et inconvénients des méthodes de prélèvement.....	89
Tableau 7 : Critères d'acceptation dans le cadre d'une politique de validation de nettoyage	95
Tableau 8 : Calcul des critères d'acceptation des résidus médicamenteux de SERVIER MAROC	99
Tableau 9 : Equipements communs des produits SERVIER MAROC.....	99
Tableau 10 : Exemple1 des critères d'acceptation microbiologiques établis par le groupe CCLIN Sud-Ouest	104
Tableau 11 : Exemple 2 des critères d'acceptation microbiologiques établis par le groupe CCLIN Sud-Ouest	104
Tableau 12 : Caractéristiques des différentes méthodes analytiques	109
Tableau 13 : Avantages et inconvénients des méthodes analytiques	110
Tableau 14 : Avantages et inconvénients de la validation de nettoyage	134
Tableau 15 : Références des procédures de nettoyage des équipements de fabrication de SERVIER MAROC.....	144
Tableau 16 : Mode de nettoyage des équipements de fabrication de SERVIER MAROC	149
Tableau 17 : Critères de choix de produit « worst case »	156
Tableau 18 : Regroupement des produits SERVIER MAROC.....	157
Tableau 19 : Criticité globale des équipements de fabrication SERVIER MAROC.....	164
Tableau 20 : Points de prélèvement des équipements de fabrication SERVIER MAROC	165
Tableau 21 : Résultats d'analyse microbiologique des équipements de fabrication.....	172
Tableau 22 : Identification des colonies obtenues au cours de l'analyse microbiologique des équipements de fabrication.....	175

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Compatibilité des détergents et les surfaces de l'équipement à nettoyer.

ANNEXE 2 : Contrôle des caractéristiques des méthodes d'analyse.

ANNEXE 3 : Liste de spécialités SERVIER MAROC fabriqués dans des équipements communs.

ANNEXE 4 : Plan d'échantillonnage de la pelle de pesée.

ANNEXE 5 : Plan d'échantillonnage de mélangeur-granulateur DIOSNA V250.

ANNEXE 6 : Plan d'échantillonnage de séchoir à lit d'air fluidisé AEROMATIC SCIROCCO 300.

ANNEXE 7 : Plan d'échantillonnage de calibre rotatif IMA CCM-F.

ANNEXE 8 : Plan d'échantillonnage de la presse à comprimer rotative PR24.

ANNEXE 9 : Plan d'échantillonnage de la cuve de stockage CMA.

ANNEXE 10 : Composition des milieux de culture utilisés.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : VALIDATION	4
I. VALIDATION ET REGLEMENTATION	5
1. NOTION DE LA VALIDATION	5
2. HISTORIQUE.....	5
3. GUIDES ET NORMES EGLEMENTAIRES	7
3.1. GUIDES NATIONAUX DES BPF	7
3.2. GUIDE BPF BRITANNIQUE	8
3.3. GUIDE EUROPEEN.....	9
3.4. GUIDE AMERICAIN.....	9
4. HARMONISATION	11
II. BUTS DE LA VALIDATION	12
1. VALIDATION ET QUALITE.....	13
1.1. NOTION DE LA QUALITE.....	13
1.2. MAITRISE DE LA QUALITE	14
1.3. SYSTEME D'ASSURANCE DE LA QUALITE	14
2. VALIDATION ET COÛT	15
III. METHODOLOGIE DE LA VALIDATION	16
DEUXIEME PARTIE : NETTOYAGE	18
I. CONTAMINATION	19
1. CLASSIFICATION DES CONTAMINANTS SUIVANT LA SOURCE	19
2. CLASSIFICATION DES CONTAMINANTS SUIVANT LA NATURE.....	20
3. LUTTE CONTRE LA CONTAMINATION	22
3.1. TRAITEMENT PREVENTIF	22
3.2. TRAITEMENT CURATIF	24
II. NETTOYAGE	26
1. DEFINITIONS	26
2. ETAPES DE NETTOYAGE	27
2.1. MOUILLAGE	28

2.2. DEPLACEMENT DES SOUILLURES.....	28
2.3. ANTIREDEPOSITION DES SOUILLURES.....	28
3. CINETIQUE D'ELIMINATION DES SOUILLURES.....	29
4. FACTEURS INTERVENANT AU COURS DE NETTOYAGE : CERCLE DE SINNER.....	30
5. FACTEURS INFLUENÇANT LE NETTOYAGE.....	32
5.1. NATURE ET TYPE DE LA SURFACE À NETTOYER.....	32
5.2. NATURE ET TYPE DE LA SOUILLURE À ELIMINER.....	33
6. TECHNIQUES D'EVALUATION DE LA PROPRETE.....	34
6.1. METHODES QUALITATIVES.....	35
6.2. METHODES QUANTITATIVES.....	35
7. DOCUMENTATION.....	36
7.1. PROCEDURE DE NETTOYAGE.....	36
7.2. FICHE DE SUIVI.....	40
7.3. AUTRES DOCUMENTS ASSOCIES.....	41
III. DETERGENT.....	42
1. NOTION DE DETERGENT.....	42
2. MECANISME D'ACTION DE DETERGENT.....	42
3. COMPOSITION DE DETERGENT.....	43
SOLVANT DE NETTOYAGE.....	43
3.2. TENSIOACTIF.....	44
3.3. ADJUVANTS OU « BUILDERS ».....	46
3.4. AGENTS ANTI-CORROSION.....	47
3.5. ADDITIFS DIVERS.....	47
4. TYPE DE DETERGENT.....	48
4.1. DETERGENT ALCALIN.....	48
4.2. DETERGENT ACIDE.....	48
5. CRITERES DE CHOIX DE DETERGENT.....	49
6. METHODES DE NETTOYAGE.....	50
6.1. NETTOYAGE MANUEL.....	51
6.2. NETTOYAGE SEMI-AUTOMATIQUE.....	53
6.3. NETTOYAGE AUTOMATIQUE.....	53
6.4. COMPARAISON ENTRE LE NETTOYAGE MANUEL ET AUTOMATIQUE.....	54

TROISIEME PARTIE : VALIDATION DE NETTOYAGE	55
I. POLITIQUE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE.....	56
1. DEFINITION DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE.....	56
2. DIFFERENTS TYPES DE VALIDATION.....	58
3. CHOIX DE L'APPROCHE DE VALIDATION.....	59
4. ACTEURS DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE.....	61
5. PROGRAMME DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE.....	62
II. PREREQUIS.....	64
1. CONFIGURATION ET UTILISATION DES LOCAUX ET EQUIPEMENTS.....	64
2. QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS.....	64
3. QUALIFICATION DU PERSONNEL CHARGE DE NETTOYAGE.....	66
4. QUALIFICATION DES MOYENS DE NETTOYAGE.....	66
5. ETABLISSEMENT D'UNE PROCEDURE DE NETTOYAGE.....	67
6. VALIDATION DES METHODES D'ANALYSE.....	68
III. STRATEGIE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE.....	70
1. MATRICE EQUIPEMENT(S) / PRODUIT (S).....	70
CHOIX DE PRODUIT PIRE DES CAS OU « WORST CASE ».....	70
REGROUPEMENT DES MATERIELS « SIMILARITE ».....	73
AVANTAGES ET LIMITES DE METHODE DE GROUPAGE.....	74
2. SELECTION DES CONTAMINANTS A RECHERCHER.....	74
CONTAMINANTS CHIMIQUES.....	75
CONTAMINANTS BIOLOGIQUES.....	76
CONTAMINANTS PARTICULAIRES.....	76
3. CRITICITE DU MATERIEL.....	77
4. PLAN D'ECHANTILLONNAGE.....	80
ECHANTILLONNAGE DIRECT DES SURFACES.....	80
ECHANTILLONNAGE INDIRECT DES SURFACES.....	84
METHODE DE PRELEVEMENT PAR PLACEBO.....	86
TAUX DE RECOUVREMENT.....	87
AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE CHAQUE METHODE D'ECHANTILLONNAGE.....	89
5. CRITERES D'ACCEPTATION.....	90
CRITERES D'ACCEPTATION DES CONTAMINANTS CHIMIQUES.....	91

CRITERES D'ACCEPTATION MICROBIOLOGIQUES.....	103
CRITERES D'ACCEPTATION PARTICULAIRES.....	105
6.METHODES D'ANALYSE	105
6.1. METHODES D'ANALYSE DES CONTAMINANTS CHIMIQUES.....	105
6.1.1. METHODES D'ANALYSE SPECIFIQUES.....	106
6.1.2. METHODES D'ANALYSE NON SPECIFIQUES	107
6.1.3. COMPARAISON DES METHODES D'ANALYSE SPECIFIQUES ET NON SPECIFIQUES.....	109
6.1.4. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES METHODES D'ANALYSE.....	110
6.2. METHODES D'ANALYSE DES CONTAMINANTS MICROBIOLOGIQUES	111
6.2.1. AMELIORATION DES METHODES DE REFERENCE... ..	112
6.2.2. METHODES ALTERNATIVES	113
6.3. METHODES D'ANALYSE PARTICULAIRE.....	116
6.3.1. COMPTAGE PARTICULAIRE	116
6.3.2. IDENTIFICATION DES PARTICULES	117
7. DETERMINATION DU NOMBRE D'ESSAI	118
8. VALIDITE DE NETTOYAGE.....	119
TEMPS DE LATENCE ENTRE LA FIN DE LA PRODUCTION ET LE DEBUT DE NETTOYAGE.....	119
TEMPS DE LATENCE ENTRE LA FIN DE NETTOYAGE ET LE DEBUT DE LA PRODUCTION	120
9. SURVEILLANCE D'UN PROCEDE DE NETTOYAGE.....	121
INSPECTION VISUELLE ET OLFACTIVE.....	121
PARAMETRES	122
10. REVALIDATION	123
REVALIDATION EN CAS DE CHANGEMENT	124
REVALIDATION PERIODIQUE.....	126
IV. DOCUMENTATION.....	127
1. PLAN DIRECTEUR DE VALIDATION DE NETTOYAGE.....	128
2. PROTOCOLE DE VALIDATION DE NETTOYAGE	129
3. MISE EN ŒUVRE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE	131
4. FICHE D'ECHANTILLONNAGE	131
5. RAPPORT DE VALIDATION DE NETTOYAGE.....	132
V. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE.....	133

QUATRIEME PARTIE : VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DE NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS DE FABRICATION AU SEIN DE SERVIER MAROC	135
I. PRESENTATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	136
II. NOTION DE LA VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DE NETTOYAGE	136
III. PROGRAMME DE LA VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DE NETTOYAGE.....	137
IV. ACTEURS DE LA VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DE NETTOYAGE	138
V. PREREQUIS	140
1. ENVIRONNEMENT ET LOCAUX QUALIFIES	140
2. PERSONNEL FORME ET QUALIFIES.....	141
3. EQUIPEMENTS A NETTOYER QUALIFIES.....	141
4. MOYENS DE NETTOYAGE QUALIFIES	142
5. PROCEDURE DE NETTOYAGE DECRITE ET REALISTE	143
6. MATERIEL DE PRELEVEMENT ET MILIEUX DE CULTURE QUALIFIES.....	146
VI. STRATEGIE DE LA VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DE NETTOYAGE.....	146
1. EQUIPEMENTS CONCERNES	146
2. CHOIX DE PRODUIT « WORST CASE »	154
3. CONTAMINANTS MICROBIOLOGIQUES RECHERCHES.....	159
4. PLAN D'ECHANTILLONNAGE	160
4.1. CHOIX DES METHODES DE PRELEVEMENT	160
4.2. CHOIX DES POINTS DE PRELEVEMENT	163
5. CRITERES D'ACCEPTATION MICROBIOLOGIQUES.....	166
6. METHODE D'ANALYSE MICROBIOLOGIQUE	167
6.1. PRELEVEMENT PAR ECOUVILLONNAGE	167
6.2. PRELEVEMENT PAR GELOSE COUNT TACT	168
7. VALIDITE DE NETTOYAGE	169
VII. RESULTATS ET DISCUSSION.....	170
VIII. SYSTEME DOCUMENTAIRE.....	176
CONCLUSION	178
RESUMES	
ANNEXES	
BIBLIOGRAPHIE	

ABREVIATIONS

ADN	: Acide DésoxyriboNucléique.
AFNOR	: Association Française de Normalisation.
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché.
API	: Appareillage et Procédé d'Identification.
ARN	: Acide RiboNucléique.
ATP	: Adénosine TriPhosphate.
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication.
CCLIN	: Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CCM	: Chromatographie sur Couche Mince.
CEHT	: Cleaned Equipment Hold Time.
CIP	: Clean In Place.
COT	: Carbone Organique Total.
CPG	: Chromatographie en Phase Gazeuse.
DEHT	: Dirty Equipment Hold Time.
DEPT	: Direct Epifluorescence Filter Technique.
EDTA	: Acide Ethylène DiaminoTétracétique.
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorption Assay.
FDA	: Food and Drug Administration.
GMP	: Good Manufacturing Product.
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography.
ICH	: International Conference of Harmonisation.
ISO	: International Standard of Organisation.
LAL	: Lysat Amoebocyte de Limule.
MACO	: Maximum Allowable Carry Over.
MCA	: Medicines Control Agency.
MHLW	: Ministry of Health, Labour and Welfare.
NEP	: Nettoyage En Place.
NOEL	: No Observable Effect Level.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
ppb	: partie par billion.
Ppm	: partie par million.
Ppt	: partie par trillion.
RODAC	: Replicate Organism Detection And Counting.
UFC	: Unité Formant de Colonie.
USP	: United States Pharmacopeia.
UV	: Ultra- Violet.
XLD	: Xylose-Lysine-Désoxychlorate.
ZAC	: Zone à Atmosphère Contrôlée.



INTRODUCTION

La fabrication des médicaments de la qualité requise, conforme aux spécifications de leurs dossiers d'autorisation de mise sur le marché doit être la priorité de tout site industriel pharmaceutique.

Il est primordial pour l'industrie pharmaceutique d'optimiser ses propres procédés de nettoyage, et ce aussi bien au niveau de la conception des procédures que dans leurs applications. Tout procédé de nettoyage non maîtrisé entraîne inévitablement une augmentation des coûts de production et une diminution de la productivité.

La maîtrise des procédés de fabrication des médicaments dans l'industrie pharmaceutique exige une rigueur croissante pour fournir des produits toujours plus purs.

Tout risque de contamination croisée doit être connu, reconnu et maîtrisé.

Le nettoyage efficace des équipements de production occupe une position clef dans la lutte contre les risques de contamination croisée de médicaments fabriqués.

Comme tout autre processus pharmaceutique, l'opération de nettoyage, qu'elle concerne les locaux, les installations ou les équipements de production, doit faire l'objet d'une validation, dans le cadre d'une politique d'assurance de la qualité, et ce conformément aux exigences réglementaires nationales, européennes et mondiales de plus en plus strictes.

« Valider un procédé de nettoyage, c'est démontrer de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans des conditions préétablies une surface ne comportant pas de contaminations résiduelles supérieures à une limite préalablement fixée et ceci de manière reproductible ».

Commission SFSTP, validation de nettoyage, 1996

La finalité de cette thèse est d'essayer de proposer une stratégie globale de validation de nettoyage des équipements de production applicable sur l'ensemble des sites industriels pharmaceutiques.

Nous avons jugé utile de présenter notre travail en quatre parties :

- La première partie traite de façon générale la validation.
- La deuxième partie traite de façon générale le nettoyage.

- La troisième partie définit la validation de nettoyage et présente de façon générale les différentes étapes d'un programme de validation de procédé de nettoyage.
- La quatrième partie traite un cas de validation de nettoyage dans un établissement pharmaceutique multinationale : Validation microbiologique de nettoyage des équipements de fabrication au sein de SERVIER MAROC.



PREMIERE PARTIE
VALIDATION

I. VALIDATION ET REGLEMENTATION

1. NOTION DE LA VALIDATION

Plusieurs définitions de la validation sont proposées dans la littérature. Ces définitions sont plus ou moins explicites, mais elles disent en fait la même chose en plusieurs manières. On citera quelques définitions de la validation selon les différents organismes :

Dans le guide national des bonnes pratiques de fabrication (BPF, version 2003) [1], la validation se définit comme étant « Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés ».

La norme ISO 8402 (paragraphe 2.18) [2] définit la validation comme étant « la confirmation par examen et apport de preuves tangibles que les exigences particulières pour un usage spécifique prévu sont satisfaites ».

La FDA [2] définit la validation comme étant « Etablissement de l'évidence documentée qui prouve un haut degré d'assurance qu'un processus spécifique produira de façon constante un produit conforme avec ses spécifications prédéterminées et les attributs de la qualité ».

Selon la définition du guide orange (1983) [3], la validation est « l'action de prouver que tout matériel, procédé, système ou mécanisme utilisé pour la fabrication ou le contrôle est capable de conduire, conduit effectivement et conduira au(x) résultats(s) attendu(s) ».

A la lumière de ces définitions, la validation est le moyen d'assurer et de fournir des pièces justificatives que les processus de production pharmaceutique sont capables de produire systématiquement un produit fini de la qualité requise.

2. HISTORIQUE [4] [5] [6]

Aux prémices de la validation de nettoyage, le terme « Validation » n'était pas explicitement cité. Des allusions étaient simplement faites quant au maintien dans un « état propre » du matériel : allusions-illusions.

Cette vision a évolué suite à de nombreux rappels de lots après contamination ou suite à de nombreux problèmes rencontrés dans la production de certains produits médicamenteux.

Parmi les problèmes les plus marqués, on citera [7] :

- Décès de 107 personnes en 1937 aux Etats-Unis : Ce sont des lots de Sulfanilamide qui ont été incriminés dans ce décès.
- Déformations provoquées en 1962 par Thalidomide en Europe.
- Septicémies provoquées entre les années 1970-1976 par des médicaments à administration parentérale.

Les réglementations adoptées suite aux problèmes de septicémies des industries de production de formes parentérales sont considérées par Tetzlaff et Shepherd [8] comme étant des éléments importants dans l'histoire de la validation.

Dans les années 70 où un certain nombre de rappels de lots de produits potentiellement ou réellement contaminés a poussé la FDA à approfondir la notion de la validation, mais celui qui restera le plus marquant est le rappel d'un lot important de Cholestyramine Resin USP contaminé par les produits de dégradation d'un pesticide, alors que le site industriel ne le fabriquait pas au même moment. L'administration de Bush a pensé, à l'époque, au terrorisme chimique.

Après des enquêtes profondes, il s'est avéré que le milieu réactionnel aboutissant à ce principe actif (cholestyramine), a été contaminé par de faibles concentrations de produits intermédiaires et produits de dégradation issus de la production du pesticide.

La réutilisation des solvants recyclés serait la source de cette contamination croisée.

Malgré la nature différente des solvants utilisés pour la production de ces deux produits (cholestyramine et pesticide), il n'en demeure pas moins qu'ils ont été stockés dans la même cuve, dont le nettoyage n'était pas adéquat.

La firme a donc été accusée de ne pas avoir de contrôles analytiques suffisants sur les solvants, ainsi de ne pas avoir une procédure de nettoyage validée démontrant la preuve de l'efficacité de nettoyage.

En 1992, la FDA a bloqué l'importation de lots de produits présentant un risque de contamination par de produits stéroïdiens car ces médicaments (stéroïdiens et non stéroïdiens) ont été fabriqués sur des équipements communs.

La FDA a estimé alors qu'il y avait un risque réel touchant la santé publique, c'est pourquoi elle a proposé de strictes réglementations portant sur l'équipement, les procédures, etc.

En 1987, est apparu aux Etats-Unis un guide sur les principes généraux de validation des processus de nettoyage.

3. GUIDES ET NORMES REGLEMENTAIRES

De nos jours, il n'existe pas encore de standards réglementations officielles, complètes et internationales pour la validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique à cause de la diversité de produits fabriqués, des installations et équipements.

Il existe des guides, des normes, des recommandations et des lignes directives qui traitent la validation de nettoyage industriel.

3.1. GUIDES NATIONAUX DES BPF

Le guide français des bonnes pratiques de fabrication est publié en 1978 sous forme d'annexe à la pharmacopée.

Il garantit une fabrication et un contrôle cohérent des produits et selon les normes de la qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

La version de 1978 n'a précisé aucun détail de la mise en œuvre de nettoyage.

En revanche, dès 1985, le guide des bonnes pratiques de fabrication intègre dans sa nouvelle version le nettoyage, cependant aucun aspect en terme de validation n'est traité, excepté dans la partie consacrée aux médicaments stériles.

Au début des années 90, la notion de validation a été incluse dans les textes des bonnes pratiques de fabrication de cette version.

Plusieurs chapitres de la version actuelle des bonnes pratiques de fabrication nationales traitent le nettoyage et la validation de nettoyage à titre d'exemple :

- Dans le chapitre 3 consacré aux locaux et matériel, décrit que les locaux doivent être nettoyés et désinfectés selon des procédures écrites détaillées et que les surfaces intérieures (murs, plafonds et sols) doivent être lisses exemptes de fissures et de joints ouverts et ne doivent pas libérer de particules afin de permettre un nettoyage aisé et efficace.
- Dans le chapitre 5 consacré à la production, les paragraphes 5.18, 5.19 et 5.20 décrivent en détail les mesures à prendre pour la prévention de contaminations croisées pendant la fabrication.
- Le chapitre 13 décrit les principes de la qualification et de la validation applicables à la fabrication des médicaments.

3.2. GUIDE DES BPF BRITANNIQUE

Le guide britannique des bonnes pratiques de fabrication est publié en 1983, dès son édition plusieurs parties traitant le nettoyage sont établies :

- Le chapitre 4 consacré aux équipements et local indique la nécessité de maintenir la propreté des équipements ; le paragraphe 4.20 impose des procédures de nettoyage.
- Le chapitre 5 consacré à la production, les paragraphes 5.3 et 5.6 indiquent que la zone de travail et les équipements doivent être propres avant de démarrer une fabrication des médicaments.

Le paragraphe 5.17 indique que le matériel de prélèvement doit être propre.

Le paragraphe 5.35 demande de vérifier la zone de travail et les équipements au point de vue de propreté.

- Des recommandations concernant le nettoyage sont établies dans le chapitre 9 consacré à la fabrication des médicaments stériles et dans le chapitre 11 consacré aux liquides et crèmes.
- L'annexe 2 décrit les mesures à prendre contre les contaminations croisées.

3.3. GUIDE EUROPEEN

La dernière édition de guide européen des bonnes pratiques de fabrication traite les modalités de nettoyage en les intégrant au processus de la fabrication.

- Le chapitre 3 indique que les locaux et le matériel soient conçus de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux et qu'il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangées dans un endroit propre et sec.

Le paragraphe 3.37 indique que le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisis et utilisés de façon à ne pas être une source de contamination.

- Dans le chapitre 5, consacré à la production, le paragraphe 5.19 et 5.20 décrivent les mesures techniques à prendre pour limiter la contamination croisée telles que la nécessité de contrôler périodiquement l'efficacité des procédures de nettoyage mises en place.

- L'annexe 18 reprend les principaux points des ICH et traite la validation de nettoyage.

3.4. GUIDE AMERICAIN

Le guide américain des GMP (Good Manufacturing Product) est publié en 1968, il indiquait simplement, à cette époque qu'on « doit maintenir les équipements propres et rangés ».

La version de 1978 ajoute la notion de la prévention : « Le moyen le plus rationnel de maintenir un équipement propre est de prévenir des risques de contamination et d'altération des produits ».

Dans les GMP, beaucoup de textes réglementaires traitent le nettoyage, tels que :

- Dans la section 211.63 de la partie 21 du « Code of Federal Regulations » sur la conception, la taille et la localisation des équipements : « les équipements utilisés pour la fabrication, le développement, le conditionnement ou la manipulation des médicaments doivent présenter une conception appropriée, une taille adéquate et une localisation convenable afin de faciliter leur utilisation et leur nettoyage ».

- Dans la section 211.67 consacrée au nettoyage et à la maintenance des équipements :
 - Les équipements et les ustensiles doivent être nettoyés et entretenus avec une fréquence appropriée pour éviter les contaminations ou les dysfonctionnements qui pourraient altérer la sécurité, la nature, la puissance, la qualité ou la pureté des médicaments.
 - Des procédures écrites doivent être établies et suivies pour le nettoyage et la maintenance des équipements.

La FDA a édité en 1993 un guide concernant la validation de nettoyage et les points importants à considérer :

- Nécessité d'avoir des **procédures** écrites détaillant tous les procédés de nettoyage utilisés pour les différents types d'équipement.
- Nécessité de préparer à l'avance des **protocoles de validation** spécifiques par écrit pour les études réalisées sur chaque système de production ou sur chaque équipement qui pourrait poser des problèmes comme les procédures d'échantillonnage et les méthodes analytiques qu'elles sont prévues de réaliser en mentionnant leurs sensibilités respectives.
- Nécessité de réaliser les études de validation en accord avec les protocoles et de créer des documents comportant les résultats des études.
- Rédiger un rapport final de validation approuvé par les responsables précisant si le processus de nettoyage est valide ou non valide.

Le nettoyage (notamment la validation de nettoyage) semble prendre une part de plus en plus importante au sein de réglementations européennes (Commission Européenne) ou américaines (FDA).

L'évolution de la prise en conscience de la validation de nettoyage est la conséquence logique des accidents de contamination croisée rencontrée dans les sites industriels pharmaceutiques.

Cependant, devant la multitude des réglementations existantes, et ce au niveau européen et mondial, il devenait primordial d'harmoniser ou de tenter d'harmoniser les réglementations.

4. HARMONISATION

La Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain est un projet unique qui réunit les autorités réglementaires de l'Europe, de Japon, des Etats-Unis et des experts de l'industrie pharmaceutique de ces trois régions.

Cet organisme a été créé en 1990 à Bruxelles pour améliorer, par l'harmonisation, l'efficacité des processus de développement et l'homologation de nouveaux médicaments, afin de mettre ces produits à la disposition des patients le plus vite possible.

Les ICH regroupent 4 principaux domaines :

- ICH Q (Qualité).
- ICH S (Sécurité).
- ICH E (Efficacité).
- ICH M (Multidisciplinaire).

Le fonctionnement de l'ICH repose sur le consensus scientifique établi par les experts de l'industrie pharmaceutique et de la réglementation avec l'engagement des autorités de réglementation des trois régions (pays de l'Union Européen, Japon et Etats- Unis) pour mettre en œuvre les directives et les recommandations tripartites harmonisées de l'ICH.

La finalité des ICH est de pouvoir enregistrer tout produit à l'aide de données scientifiques, prouvant la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits et satisfaisant l'ensemble des réglementations mises en œuvre.

Néanmoins, comme toutes autres réglementations, les ICH demeurent assez implicites dans leurs recommandations, rendant difficiles leurs applications et donnant naissance à de multiples explications ou interprétations, ceci est démontré par le nombre important des conférences organisées par diverses associations professionnelles à défaut de pouvoir apporter des réponses et solutions concrètes.

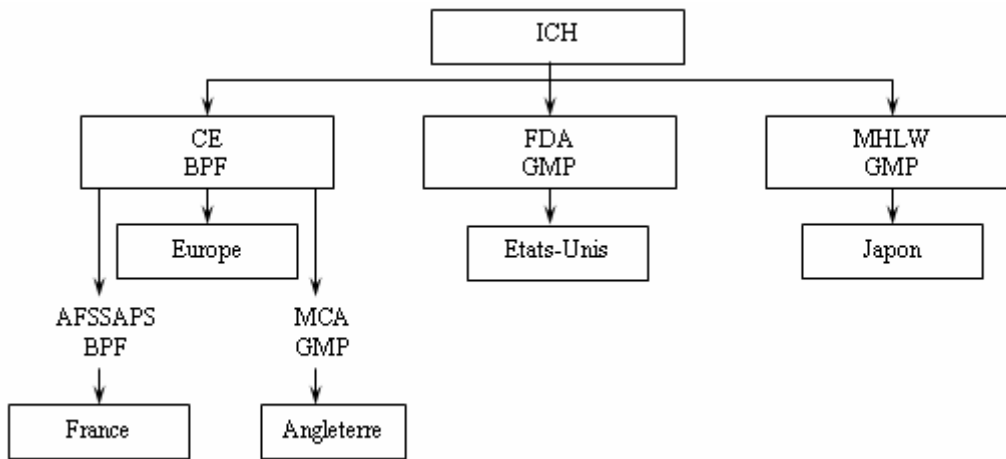


Figure1 : Conception d'harmonisation

S'il apparaît évident que la validation d'un procédé de nettoyage permet de mieux maîtriser la production, la qualité du produit et d'augmenter la productivité donc la rentabilité, il est souvent difficile de se persuader que la non qualité possède un coût pouvant parfois être très élevé.

II. BUTS DE LA VALIDATION

La validation s'applique à tous les systèmes intervenant dans le processus de production et touchant d'une manière directe ou indirecte la qualité du produit fabriqué, tels que :

- Les équipements.
- Les locaux.
- Les fluides.
- Les procédés (fabrication, analytique, informatique, ...).
- La conception.

La demande de validation est en hausse constante dans le contexte actuel de l'industrie pharmaceutique.

La validation est, comme nous l'avons vu, une exigence réglementaire, ainsi qu'une conscience remarquable chez les industriels de l'apport de la **qualité** de produit fabriqué et de l'intérêt économique (**coût**) de la validation.

1. VALIDATION ET QUALITE

La validation est d'établir, avec un niveau d'assurance, une preuve documentée qu'un procédé particulier donnera constamment un produit conforme à ses spécifications et à des caractéristiques de qualité prédéterminées.

La validation est l'un des principaux outils de l'assurance de qualité.

1.1. NOTION DE LA QUALITE

La norme ISO 8402-94 [2] définit la qualité comme étant « Ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites du client ».

Appliquée au domaine pharmaceutique, la notion de qualité équivaut à l'ensemble des facteurs qui contribuent à la sécurité, l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments.

Chaque industrie pharmaceutique se doit de concevoir et de mettre en œuvre une politique de qualité visant à garantir que les médicaments fabriqués présentent la qualité requise.

Ce système ainsi mis en place couvre toutes les phases de développement du médicament, de sa conception à sa commercialisation.

Le maintien de la qualité des produits pharmaceutiques exige, entre autre :

- L'assurance de parfait état de propreté du matériel susceptible d'être en contact avec les produits durant le cycle de production.
- La prévention de la contamination croisée.

1.2. MAÎTRISE DE LA QUALITE

La maîtrise de la qualité passe par l'observance de la règle des 5M qui vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fabriqué :

- Milieu : La maîtrise de l'environnement selon sa criticité doit être établie.
- Main d'œuvre [1] : Le personnel doit être qualifié et recevoir une formation, dont l'efficacité est vérifiée, comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité de produit fabriqué.
- Méthode : Des documents ou des procédures de production, d'analyse, d'échantillonnage, de stockage, de nettoyage, ... doivent être établis.
- Matériel : La maintenance et le nettoyage efficace et minutieux de toutes les pièces de l'installation doivent être réalisés.
- Matières : les matières doivent être approvisionnées dans des locaux propres et convenables en respectant leurs conditions de conservation.

Le nettoyage des équipements mais aussi des locaux est donc un paramètre important à maîtriser, car il peut influencer la qualité du produit fabriqué.

La qualité de nettoyage doit donc être assurée au même titre que toutes les autres activités de production.

1.3. SYSTEME D'ASSURANCE DE LA QUALITE

Le guide des bonnes pratiques de fabrication définit l'assurance de la qualité comme étant « un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit, elle représente l'ensemble des mesures prises pour assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés » [1].

Le nettoyage doit être considéré comme partie intégrante du procédé de fabrication puisqu'il s'agit d'une étape indispensable qui se trouve à la fin de la fabrication d'un lot et au début de celle du lot suivant.

Le rôle de nettoyage est de rendre le matériel de production propre, il contribue donc à la qualité du produit fini. Il sera donc couvert par l'assurance de la qualité qui devra s'assurer de son efficacité, de son déroulement dans les meilleures conditions et de sa reproductibilité à travers sa validation.

2. VALIDATION ET COÛT

Pour économiser de l'argent, il faut procéder à une bonne validation dès le début:

- La validation de nettoyage de l'équipement de production permet de réduire ou parfois supprimer les contrôles à effectuer après chaque nettoyage, ce qui permet de diminuer le coût de l'échantillonnage et de contrôle.
- Pendant la production, la validation permet de réduire le nombre de tests à réaliser sur le produit fini.
- Une diminution des rejets, des retraits et de re-tests du fait de la bonne maîtrise des procédés.
- Une diminution des accidents de production, des pertes de produits et donc diminution de pertes financières.
- Amélioration de flux de produits par une diminution du temps de mise en production des projets, des temps d'arrêts de production et des délais de mise sur le marché.

La validation est surtout une démarche de progrès qui par une meilleure connaissance des procédés, permet de réduire les coûts de production et de contrôle.

III. METHODOLOGIE DE LA VALIDATION

La validation est une opération multidisciplinaire, qui demande des compétences techniques dans des domaines divers tels que : La chimie analytique, la galénique, la microbiologie, la chimie thérapeutique, la toxicologie, les statistiques, l'informatique, ...

Il faut que les consultants et tous les acteurs de projet de validation soient disponibles pour prendre les décisions nécessaires aboutissant à une bonne validation de procédé, la validation n'est pas restreinte au département de l'assurance de la qualité mais c'est la responsabilité de différents départements (contrôle de la qualité, production, maintenance,...).

Le rôle de chaque département sera traité dans la partie des acteurs de la validation de nettoyage.

Afin de choisir une politique de validation convenable au site industriel pharmaceutique, un programme de validation doit être établi dont la durée et les opérations de validation se différent d'une industrie pharmaceutique à une autre.

M.J.Grirault [9] affirme qu'il est nécessaire d'établir un programme annuel, révisé une ou plusieurs fois par an, fixant les priorités en se basant, par exemple, sur les critères suivants :

- Priorité 1 : Valider tous les nouveaux procédés, installations et opérations.
- Priorité 2 : Valider tous les changements majeurs de procédé.
- Priorité 3 : Programmer les validations des produits non encore validés.
- Priorité 4 : Programmer les revalidations.

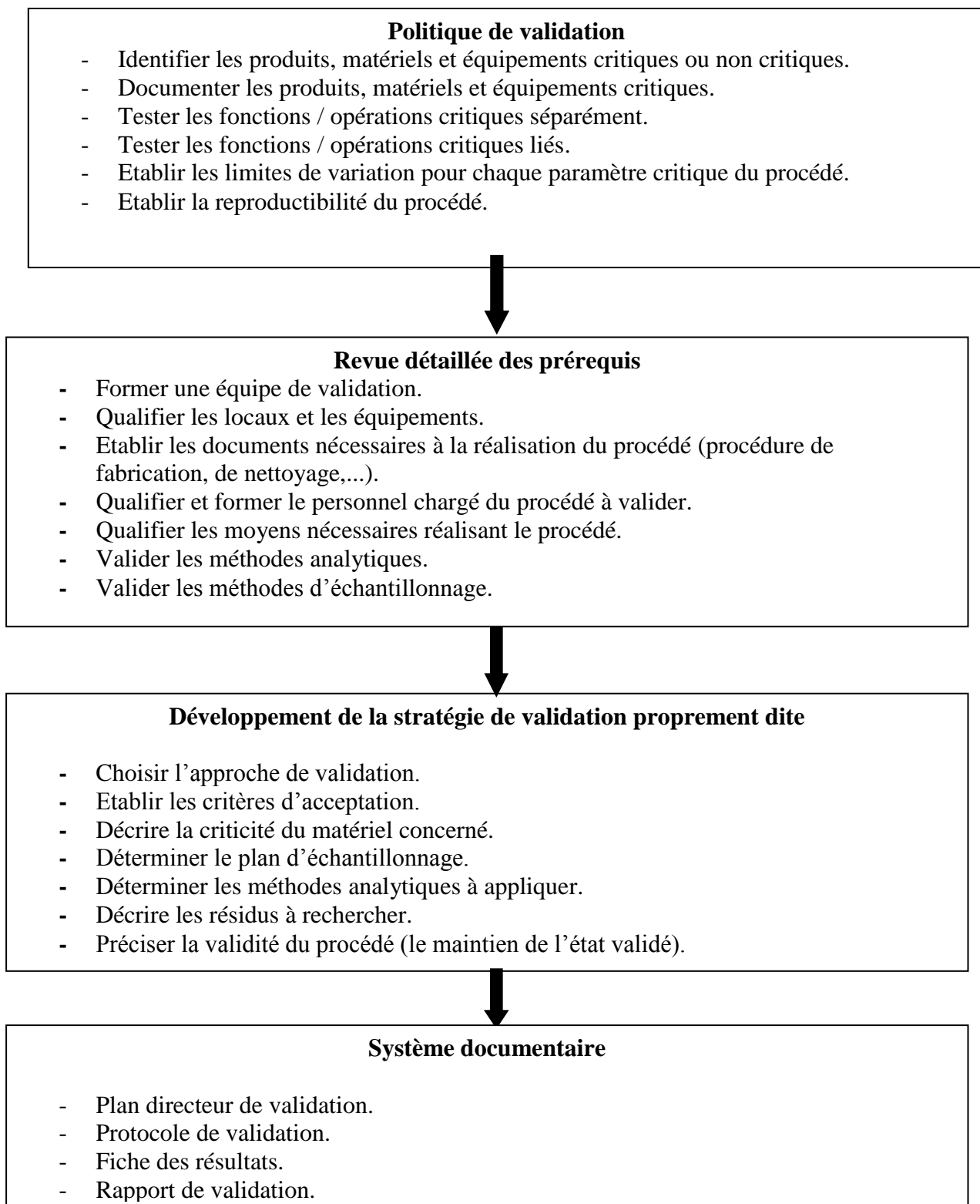


Figure2 : Méthodologie générale de validation d'un procédé

A decorative frame with a double-line border and a scalloped, ornate shape. It contains the text 'DEUXIEME PARTIE' and 'NETTOYAGE' in bold, black, serif capital letters.

DEUXIEME PARTIE
NETTOYAGE

I. 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 **biocontamination** 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.

1. CLASSIFICATION SUIVANT LA SOURCE

* Source liée à l'environnement

- L'air ambiant : poudre de produits ou de matières premières dans l'air ambiant, microorganismes apportés par des poussières ou des particules.
- Locaux de fabrication, d'une manière générale, ce sont les surfaces n'entrant pas en contact direct avec le produit fabriqué : sols, murs, portes, plafonds,...
- Personnel (cheveux, squames cutanées, fibres de tissus, gouttelettes salivaires,...) et ses activités (intervention sur les matières premières ou sur les produits semi-finis, les méthodes de travail,...).

*** Source non liée à l'environnement**

Le matériel entrant en contact direct avec le produit est lui-même une source de contamination :

- Source intrinsèque due aux lubrifiants nécessaires au bon fonctionnement de l'équipement est une source intense de la prolifération bactérienne, ou due aux frottements de pièces responsables du re-largage des métaux lourds.
- Source extrinsèque : la contamination peut provenir soit de solutions de nettoyage non éliminées par le rinçage soit des résidus de produits précédemment fabriqués.

La contamination par le matériel ou l'équipement de production représente la source principale de contamination de produit fabriqué.

2. CLASSIFICATION SUIVANT LA NATURE

Trois grands types de contamination peuvent être mis en évidence :

- Contamination particulaire : Excipients ou principes actifs n'entrant pas dans la composition de produits fabriqués, particules métalliques issues de frottements de l'équipement, particules provenant de cartons ou de palettes...

Ces contaminants proviennent des équipements eux-mêmes (mauvais nettoyage des résidus de produit précédent...), du personnel, de l'air ambiant,...

- Contamination microbiologique : la biocontamination est due à l'introduction des microorganismes (virus, bactéries, levures ou moisissures) dans le produit fabriqué, cette contamination provient du personnel (cheveux, mains,...), de machine ou d'équipement de fabrication (recoins non nettoyés et qui peuvent favoriser la prolifération microbienne).

Cette contamination est quantifiée à la suite du dénombrement de germes totaux et / ou spécifiés.

- Contamination chimique : c'est une contamination par les principes actifs, résidus des excipients, lubrifiants, produits de maintenance, produits intermédiaires ou produits finis,

résidus des agents de nettoyage, produits de dégradation des médicaments ou agents de nettoyage,...

Ces contaminants proviennent donc des équipements eux-mêmes, des équipements annexes, du personnel,...

Très souvent, la contamination chimique considère seulement les contaminations par les produits médicamenteux et les agents de nettoyage.

La contamination chimique est nommée **contamination croisée**.

La contamination croisée est le transfert des contaminants par un produit vers un autre au moyen d'un ou plusieurs vecteurs tels que mains des opérateurs, eau, surface contaminée,...

Dans la contamination croisée, deux cas se figurent :

- Contamination « successive » : lorsque les deux produits A et B sont fabriqués dans les mêmes équipements et dans les mêmes locaux.
- Contamination « simultanée » : lorsque les deux produits A et B sont fabriqués en même temps mais dans des équipements et locaux différents.

Dans l'industrie pharmaceutique, généralement on classe les contaminations en 3 types :

- Contamination croisée (qui est la plus importante).
- Contamination particulière.
- Contamination microbiologique.

Le guide des bonnes pratiques de fabrication définit la contamination croisée comme « toute contamination accidentelle ayant pour origine la libération incontrôlée de gaz, de poussières d'aérosols, de vapeurs ou organiques, à partir de matières premières et produits en cours de fabrication, de résidus provenant du matériel et de vêtements des opérateurs » [1].

L'importance du risque de la contamination croisée varie selon le type de contaminant et de produit contaminé.

Le terme de contamination croisée englobe bien la contamination chimique, particulaire et microbiologique.

Faire la distinction entre contamination croisée, particulaire et microbiologique serait donc un abus de langage.

3. LUTTE CONTRE LA CONTAMINATION

L'éradication de la contamination n'échappe pas au schéma global de toute lutte à savoir le traitement préventif et le traitement curatif.

3.1. TRAITEMENT PREVENTIF

La prévention est sans doute le meilleur moyen de lutte efficacement contre toute source de contamination liée à l'environnement et ce quelque soit sa nature (bactérienne, chimique ou particulaire).

Le traitement préventif permettra de maintenir dans un état « propre » un matériel nettoyé et de le stocker avant réutilisation sans que celui-ci puisse être souillé par l'activité ambiante du site de production.

Les actions permettant un traitement préventif peuvent être organisées autour de plusieurs axes principaux [4] :

*** Etablir des barrières anti-contamination autour de l'activité protégée :**

Les « barrières anti-contamination » sont des barrières physiques. Ce sont des locaux eux-mêmes avec des exigences de propreté croissante, des procédures d'accès en direction des zones sensibles, avec des SAS pour le matériel et le personnel, des cloisons limitant les transferts de contaminants dans une même zone ou encore les postes protégés.

Quelques concepts de base peuvent être appliqués (guide des bonnes pratiques de fabrication, chapitre 3, version de 2007) : [1]

- Les locaux de fabrication doivent être situés dans un environnement qui, tenant en compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente pas de risque de contamination pour les produits.
- L'obligation d'utiliser des « système clos » dans la fabrication.

- La nécessité d'installation des SAS et des systèmes d'extraction d'air.
- La création de zones à atmosphère contrôlée (ZAC) est une barrière anti-contamination la plus efficace : des gradients de pression décroissantes de zones sensibles vers les moins sensibles permettront de lutter efficacement contre la contamination aéroportée.
- Les locaux doivent être disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées et selon les niveaux de propreté requise.
- Limiter la surface exposée aux contaminations : les parties de l'équipement qui ne servent pas directement à la fabrication sont implantées hors de la zone sensible et situées en zone dite technique.

*** Limiter la génération de contaminants liés à l'activité elle-même :**

Pour limiter la génération de contaminants liés à l'activité, il est possible d'agir sur 5 facteurs :

- Matières premières.
- Equipements.
- Méthodes.
- Personnel.
- Locaux.

Le chapitre 2 de guide des bonnes pratiques de fabrication décrit principalement les mesures à prendre pour limiter la génération de contaminants :

- Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis.
- Tout établissement pharmaceutique doit comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel (port de gants, charlottes, masques, lavage des mains de façon continue,...).
- Expliquer à tout le personnel que le contact direct entre les mains et les produits non protégés peut être une source de contamination de produit.

*** Organiser le flux de matières et personnel**

Le flux de personnel et matériels de maintenance, vecteurs importants de contamination, devra être organisé.

Les matières premières et les produits finis ne devront jamais se croiser afin d'éviter toute contamination.

3.2. TRAITEMENT CURATIF

Le **nettoyage** est l'élément principal du traitement curatif afin de limiter les risques de contamination, il constitue une étape clef et obligatoire de tout procédé de fabrication.

Les locaux et les matériels, en contact direct avec les produits en cours de fabrication, doivent être nettoyés et désinfectés selon des procédures écrites détaillées afin de limiter le risque de la contamination croisée.

Le matériel doit être nettoyé, étiqueté « nettoyé » ou « non nettoyé », et rangé dans un endroit sec et propre.

La figure suivante décrit les méthodes de lutte contre la contamination dans un site industriel pharmaceutique. [4]

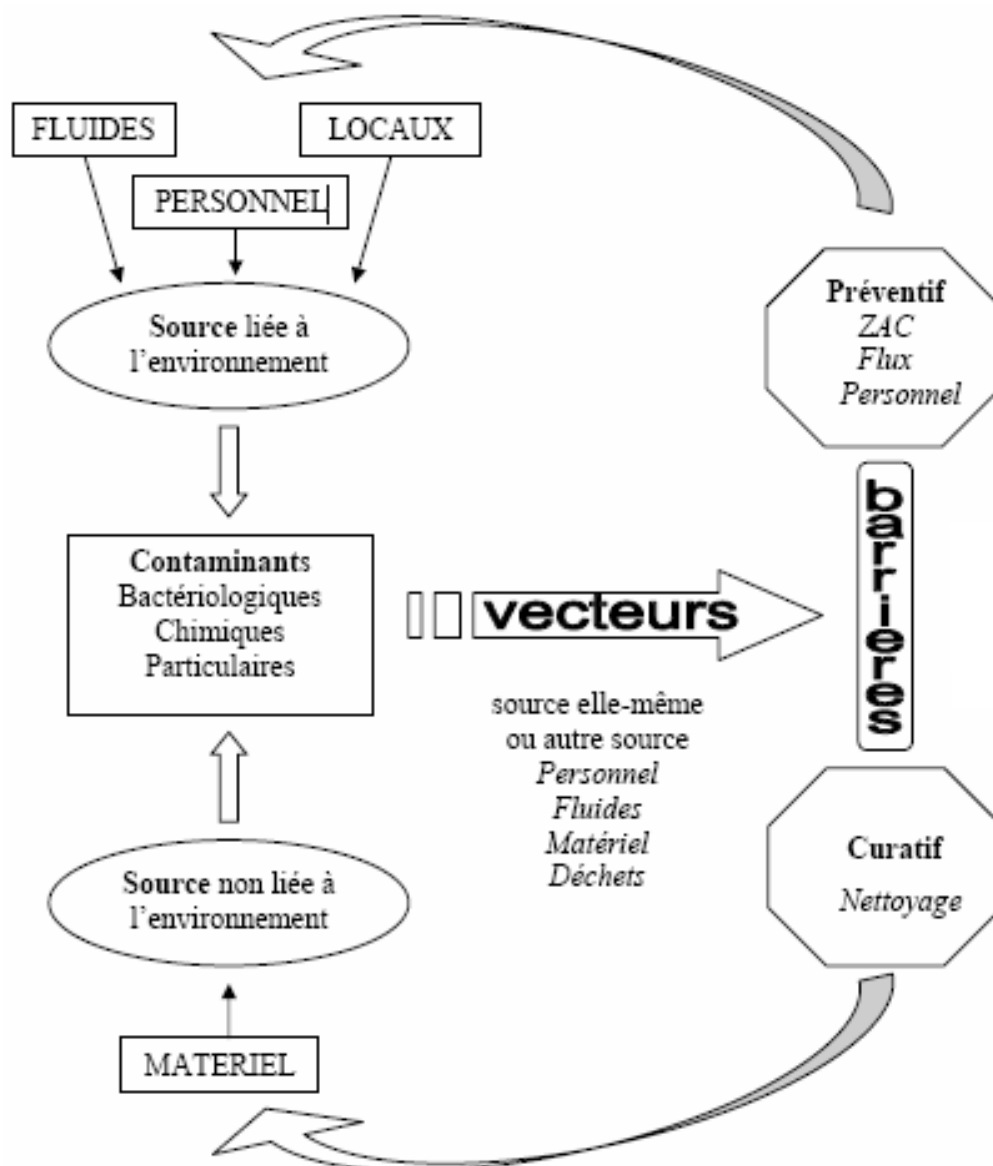


Figure3 : Lutte contre la contamination

II. NETTOYAGE

1. DEFINITIONS

1.1. NETTOYAGE

On désigne par le terme « nettoyage », l'ensemble des processus qui visent à éliminer des salissures ou souillures présentes sur une surface.

Autrement dit, le nettoyage est « un processus d'élimination, et non d'étalement, des déchets et des contaminants particuliers, biologiques et chimiques généralement générés par l'activité elle-même (personnel, processus, produit) et déposés sur une surface » [9].

Norme AFNOR 50-109 [10] définit le nettoyage comme une « opération qui consiste à éliminer d'une surface donnée toute souillure visible ou invisible s'y trouver ».

Le détergent est le produit chimique d'une composition connue assurant la détergence ou le nettoyage d'une surface.

Dans la plupart des cas, le mot « souillure » ou « salissure » est remplacé par le terme « contamination ».

1.2. DECONTAMINATION

C'est l'opération de séparer ou d'éliminer les souillures généralement invisibles d'une surface. Ces contaminants peuvent être d'origine chimique, microbiologique ou particulière.

Il est, de plus, important de préciser que le terme décontamination est utilisé à la place de celui de nettoyage. D'après Laban [11], il existe une différence entre le terme « nettoyage » et le terme « décontamination ». Ainsi le « nettoyage » viserait à éliminer les souillures généralement visibles d'une surface pour atteindre un niveau de **propreté** prédéterminé, alors que la « décontamination » éliminerait les souillures généralement invisibles, dans le but d'atteindre l'ultrapropreté.

1.3. PROPLETE

Il n'existe pas de définition absolue de la propreté, c'est un concept relatif aux besoins reliés à l'utilisation subséquente de ce qui est nettoyé, ainsi on peut dire qu'un substrat est

propre lorsque son niveau de contamination est suffisamment bas pour ne pas interférer avec l'étape suivante du procédé dans lequel il est mis en jeu.

1.4. DESINFECTION

C'est une opération permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes et / ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes en fonction des objectifs fixés.

Elle empêche la transmission de certains microorganismes indésirables en altérant leurs structures ou leurs métabolismes, indépendamment de leurs états physiologiques.

Le désinfectant est le produit utilisé dans des conditions définies pour assurer la désinfection.

Le nettoyage et la désinfection sont deux opérations complémentaires dont la combinaison des effets converge vers celui d'une décontamination.

2. ETAPES DE NETTOYAGE [12]

Le nettoyage est un processus durant lequel les salissures ou souillures sont séparées d'une surface solide à l'aide d'une solution de nettoyage ou d'un détergent, ce qui permet leurs mises en dispersion ou en solution.

On constate qu'au cours d'un nettoyage, trois interactions surviennent entre :

- Surface – Souillure.
- Souillure – Détergent.
- Détergent – Surface.

Dans tout type de nettoyage, il existe trois phases :

- Une phase solide présentée par la surface à nettoyer.
- Une phase liquide ou solide correspond à la souillure.
- Une phase liquide correspond à la solution de nettoyage.

D'une manière générale, on peut noter que :

- Plus la souillure est petite plus l'adhésion à la surface sera forte.
- Plus l'étape de nettoyage intervient dans un délai important après la production plus la souillure est difficile à éliminer.
- La rugosité du matériel a un impact important sur la difficulté à réaliser le nettoyage.

En général, trois étapes se déroulent au cours d'un nettoyage :

2.1. MOUILLAGE

Le mouillage consiste à séparer la salissure du substrat sur lequel elle adhère. Pour cela, on applique une solution détergente dont les agents de surface vont abaisser suffisamment la tension superficielle. Cela doit permettre au détergent d'entrer en contact avec la salissure, d'y pénétrer et d'y adhérer plus fortement que le substrat ne le faisait précédemment.

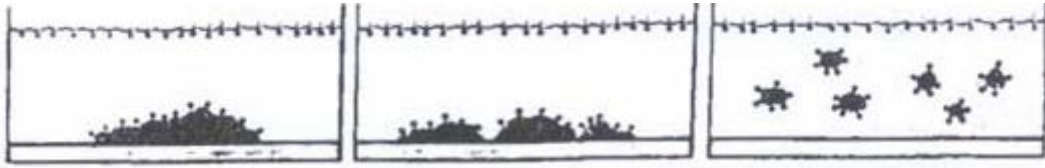
2.2. DEPLACEMENT DES SOUILLURES

Une fois que la salissure est " mouillée ", il faut l'écartier du substrat, c'est-à-dire faire en sorte qu'elle ne puisse plus revenir se recoller sur le substrat. Pour cela, ce sont encore les agents tensioactifs qui agissent en faisant en sorte que la tension interfaciale entre la salissure et le substrat soit plus élevée que la somme des tensions interfaciales solution détergente / substrat et solution détergente / salissure.

2.3. ANTIREDEPOSITION DES SALISSURES

Une fois que la salissure est écartée de la surface, il faut l'éloigner définitivement du substrat. C'est ce qu'on appelle antiredéposition. Il existe un nombre important de mécanismes qui vont aider à l'antiredéposition :

- Un certain nombre d'entre eux font appels à des réactions chimiques entre les salissures et certains composés de la solution détergente : oxydation, hydrolyse ou saponification des acides gras, émulsification.
- D'autres mécanismes font appel à des phénomènes physiques en présence des agents dispersants : répulsion, effet stérique.



Mouillage Déplacement Antiredéposition

Figure 4 : Etapes d'élimination des salissures d'une surface

3. CINÉTIQUE D'ÉLIMINATION DES SOUILLURES [13]

Bien souvent au début de nettoyage, entre certaines limites, l'élimination de souillure se comporte comme une réaction de premier ordre.

La réaction du premier ordre désigne que la vitesse avec laquelle la souillure s'élimine, est directement proportionnelle à la quantité de souillure restante.

La réaction s'écrit sous forme :

$$\ln (Q/Q_0) = - K.t$$

Avec :

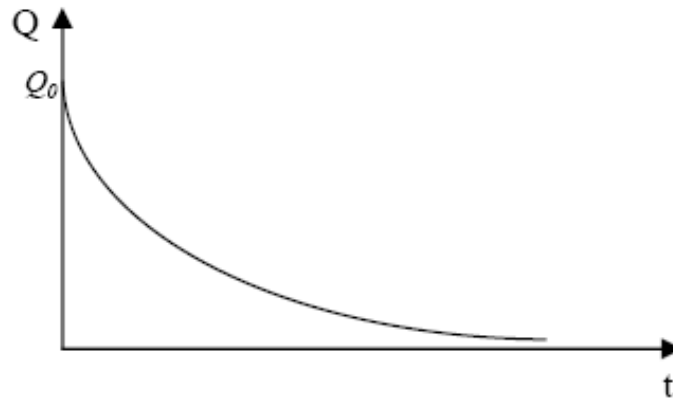
- Q : Quantité de souillure par unité de surface.
- Q₀ : Quantité initiale de souillure.
- K : Constante de nettoyage.
- t : Temps durant lequel le nettoyage est effectué.

La constante de nettoyage (K) est fonction de la nature de la salissure, nature et l'état du matériel, la température, l'action mécanique exercée et la concentration de détergent.

L'équation précédente s'écrit aussi sous forme : $Q (t) = Q_0 e^{-Kt}$

La cinétique d'élimination de souillure obéit donc à une loi décroissante de type exponentielle.

La présentation graphique de cette équation est :



D'après la courbe, on constate que le nettoyage parfait n'est atteint qu'après un temps infini de nettoyage et que par conséquent, toujours on aura une quantité minimale de souillure non éliminée, d'où la nécessité de fixer les limites d'acceptation avant de rédiger toute procédure de nettoyage.

4. FACTEURS INTERVENANT AU COURS DE NETTOYAGE :

CERCLE DE SINER [14]

Quatre paramètres à considérer lors de la mise en œuvre d'une procédure de nettoyage, ces quatre facteurs sont indispensables et leur combinaison est variable.

Quelle que soit la méthode mise en œuvre et l'organisation choisie, ils sont toujours présents et la diminution de l'un est toujours compensée par l'augmentation d'un ou plusieurs des autres.

4.1. CONCENTRATION DE SOLUTION DE NETTOYAGE

La solution de nettoyage, constituée d'eau et de détergent, doit être adaptée d'une part au type de salissure et d'autre part à la surface à nettoyer.

Il faudra donc choisir le bon produit et l'utiliser à une concentration correcte.

On doit s'assurer au cours d'un nettoyage, d'une part que la nature et la concentration du détergent utilisé soient adaptées aux mécanismes que l'on désire mettre en jeu et d'autre part que les traces de souillure soient totalement éliminées.

En règle générale, la solution de nettoyage est utilisée à une concentration de 2 à 5 %.

4.2. DUREE DE NETTOYAGE

Il paraît évident que l'efficacité du nettoyage dépend du temps alloué au contact entre la surface et la solution de nettoyage, mais on doit signaler que dans certain cas une durée de nettoyage trop importante peut favoriser la corrosion de la surface à nettoyer, c'est pourquoi, les industriels pharmaceutiques déterminent un temps de séjour maximal à l'étape de nettoyage.

4.3. TEMPERATURE D'UTILISATION

La température joue un rôle très important au cours de nettoyage, elle permet de :

- Abaisser la tension superficielle en améliorant l'adsorption des tensioactifs aux interfaces.
- Accélérer la cinétique des réactions chimiques telles que la saponification et l'hydrolyse.
- Ramollir les huiles, graisses, cires et faciliter la pénétration du détergent.
- Faciliter l'action séquestrant de certains adjuvants notamment les phosphates.

La température d'opération de nettoyage se situe de façon typique, selon les procédés utilisés entre 40 et 80 °C.

4.4. ACTION MECANIQUE

C'est un facteur très important, il intervient à tous les stades de nettoyage pour mettre la surface à nettoyer constamment en contact avec la solution détergente et pour créer les forces nécessaires à l'arrachage des souillures.

L'action mécanique apportée par l'opérateur (force physique) est un paramètre non négligeable et particulièrement dans le nettoyage manuel, d'où la nécessité de programmer

des formations convenables aux opérateurs pour s'assurer de la réussite des opérations de nettoyage.

Tout supplément d'énergie mécanique apportée permet de réduire la température de fonctionnement ainsi que la durée du cycle de nettoyage.

L'action mécanique peut être provoquée de différentes manières : Agitation de la pièce lorsqu'on nettoie par trempée, agitation de la souillure, vitesse de circulation de la solution et pression avec laquelle la solution est projetée sur la surface à nettoyer.

Toute modification de ces quatre paramètres influence la vitesse de nettoyage.

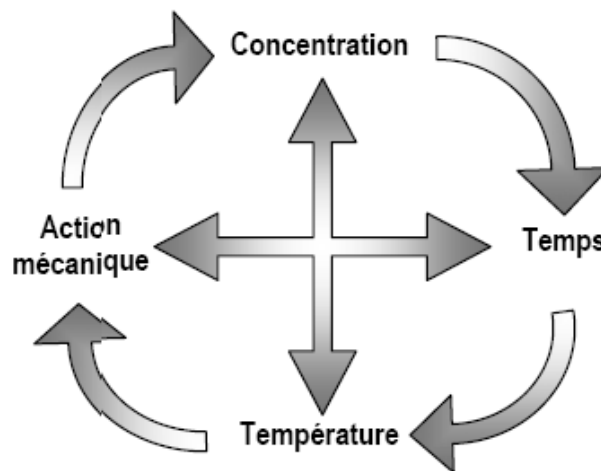


Figure 5 : Cercle de Sinner

5. FACTEURS INFLUENÇANT LE NETTOYAGE [15] [16]

5.1. NATURE ET TYPE DE LA SURFACE À NETTOYER

Le substrat à nettoyer se compose d'une ou plusieurs pièces métalliques de forme quelconque enduites ou non d'un revêtement tel que la peinture.

La surface métallique doit être nettoyée en conformité avec l'opération qu'elle doit subir.

Les caractéristiques physiques du substrat influencent le choix du système nettoyant, tels que la taille, la masse de la surface et son état (surface rugueuse, poreuse, couverte ou non d'un revêtement protecteur).

La compatibilité avec le substrat à nettoyer est un déterminant essentiel du choix de la préparation aqueuse nettoyante.

Le verre est le matériel le plus facile à nettoyer, si on prend la base 100 pour ce support, on peut dresser en première approximation le tableau suivant :

Efficacité de nettoyage Base 100	Type de surface
100	verre
80	Inox
70	Aluminium
30	Caoutchouc
20	Matière plastique

Tableau 1 : Efficacité de nettoyage selon le type de la surface

L'augmentation du degré de rugosité d'une surface s'accompagne d'une diminution de l'efficacité d'une procédure de nettoyage.

5.2. NATURE ET TYPE DE LA SOUILLURE À ELIMINER

Dans tout procédé de nettoyage, les caractéristiques de la salissure représentent un facteur déterminant des conditions de déroulement de l'opération de nettoyage.

Une classification simple permet de mettre en place trois catégories de souillure :

- Organique.
- Minérale.
- Hydrosoluble.

La figure suivante permet d'avoir une idée sur la catégorie de détergent à utiliser selon la nature de la souillure à éliminer :

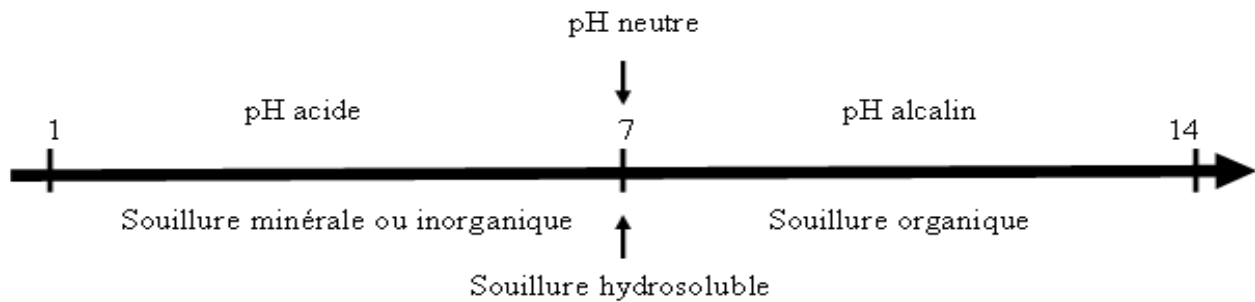


Figure 6 : Classification des souillures

Les caractéristiques physiques (liquide, solide, sous forme de particule de granulométrie différente, polarité de la souillure, ...) conditionnent le choix du détergent et la méthode de nettoyage suivie.

La figure 6 montre que :

- Pour se débarrasser des salissures organiques, on utilisera des solutions détergentes alcalines comprenant, par exemple, de la soude ou de la potasse, de l'EDTA, tripolyphosphate de sodium.
- Dans le cas où l'on soit amené à lutter contre les salissures types sels minéraux, on utilisera des solutions détergentes acides comprenant l'un ou mélange des acides suivants selon les cas : acide phosphorique, acide nitrique, acide sulfurique, acide citrique, acide sulfamique, ...

6. TECHNIQUE D'ÉVALUATION DE LA PROPRETE

Des multiples méthodes d'évaluation existent pour mesurer les différents degrés de propreté potentiellement requis par un procédé de nettoyage donné.

On distingue des méthodes qualitatives basées essentiellement sur des techniques visuelles et de méthodes quantitatives utilisées au laboratoire et qui peuvent faire appel aux techniques les plus modernes.

6.1. METHODES QUALITATIVES

- Examen visuel : l'examen visuel du substrat par un opérateur formé pour détecter d'éventuels résidus solides ou liquides est en général suffisant.
- Test de « gant blanc » ou « wipe test » : il est réalisé en essuyant entre 5 à 10 fois la surface à évaluer au moyen d'un tissu ou d'un papier filtre blanc, puis on détecte de façon visuelle la présence d'éventuels résidus huileux ou de particules.

Il existe aussi des tests prouvant la propreté de l'équipement tels que : test de rupture du film d'eau formée à la surface à nettoyer, le test de fluorescence de certaine salissure de nature huileuse(minérale ou animale), le compteur particulaire ou toute autre méthode adaptée.

6.2. METHODES QUANTITATIVES

Ces méthodes permettent d'attribuer une valeur numérique au degré de la propreté, que l'on peut ensuite comparer à des étalons ou à des spécifications précises, les méthodes les plus utilisées sont :

- Gravimétrie : Calcul de perte de masse des pièces nettoyées.
- Combustion des hydrocarbures résiduels et mesure du dioxyde de carbone émis.
- Spectrométrie photoélectrique, spectroscopie infrarouge, chromatographie en phase gazeuse.

Les contrôles particuliers, chimiques et biologiques des surfaces ne sont pas toujours aisés, ils sont souvent chers et le temps nécessaire à l'obtention des résultats peut être assez long. Ces méthodes sont effectuées lors de la validation initiale de la méthode de nettoyage, en s'assurant par ailleurs que la méthode est compatible avec le type de la surface et le type d'environnement, elle est ensuite effectuée de manière épisodique.

7. DOCUMENTATION

7.1. PROCEDURE DE NETTOYAGE

7.1.1. DEFINITION

Les procédures de nettoyage sont des documents rédigés, visés par l'assurance de la qualité, décrivant de façon précise et séquentielle de quelle manière le nettoyage doit être entrepris.

Selon les bonnes pratiques de fabrication, la procédure de nettoyage doit comporter les opérations à effectuer, les précautions à prendre dans un domaine directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments.

Son objectif principal est d'essayer de standardiser les méthodes de nettoyage, et ainsi de réduire au minimum les risques, pour assurer la reproductibilité quelque soit l'opérateur effectuant le nettoyage.

7.1.2. CONTENU

La procédure de nettoyage doit être rédigée dans un style approprié et utilisant un vocabulaire clair et sans aucune ambiguïté.

Toute procédure de nettoyage aborde les points suivants : [17]

- **Buts et objectifs** : Nettoyage des locaux, des équipements, hottes, murs,...
- **Responsabilités** : C'est à dire qui va rédiger, valider la procédure de nettoyage, faire des formations aux opérateurs de façon périodique,...
- **Identification des éléments concernés** : Equipements de production, hottes, tables, murs, ... en écrivant les spécifications de chacun.
- **Niveau de propreté à atteindre** : propreté visuelle et/ou chimique, microbiologique, particulière,...
- **Contaminants recherchés** : contaminants microbiologiques, principes actifs, protéines, excipients, résidus de produits de nettoyage, produits de dégradation,...

- **Elaboration du procédé de nettoyage** en décrivant :
 - Les méthodes et techniques de nettoyage (manuel, semi-automatique, automatique).
 - Etapes de nettoyage : éléments concernés, description détaillée de zones de travail, identification des tâches, description de l'exécution de chaque tâche et enfin l'évaluation de temps d'exécution.
- **Personnel chargé de nettoyage** : La responsabilité de chaque opérateur effectuant le nettoyage doit être détaillée. La qualification et la formation des opérateurs doivent être établies.
- **Moyens de nettoyage** : Il est nécessaire de citer l'ensemble du matériel de nettoyage :

Fiche technique, fiche signalétique et certificat d'analyse de détergent doivent être fournis par le fabricant.

Le matériel de nettoyage peut être simple (éponges, brosses, chiffons) ou sophistiqué (système de nettoyage en place NEP).

L'ensemble du matériel de nettoyage doit être choisi de façon à ne pas être une source de contamination du produit fabriqué.

La qualité de solvant servant à la dilution de détergent doit être décrite.
- **Détermination des limites de temps critiques** : Temps de contact, temps maximal entre l'utilisation et le nettoyage, temps maximal sans utilisation ou délai maximal avant re-nettoyage et le nombre maximal de lot successif.
- **Fréquence de nettoyage de l'équipement.**
- **Elaboration des grilles et registres de suivi** : L'enregistrement de l'utilisation de l'équipement, sa maintenance et son nettoyage, doivent être conservés sur un cahier de suivi (système de fiche) spécifique de l'équipement.

- **Etiquetage** : Des étiquettes portant la notion « nettoyé » ou « non nettoyé » sur chaque équipement doivent être établies. Les équipements nettoyés doivent être stockés dans des endroits clairement identifiés et aménagés à cet effet.
- **Suivi et maîtrise des changements.**
- **Anomalies et actions correctives** doivent être indiquées dans la procédure de nettoyage
- **Documentations et références** utilisées pour rédiger la procédure de nettoyage.

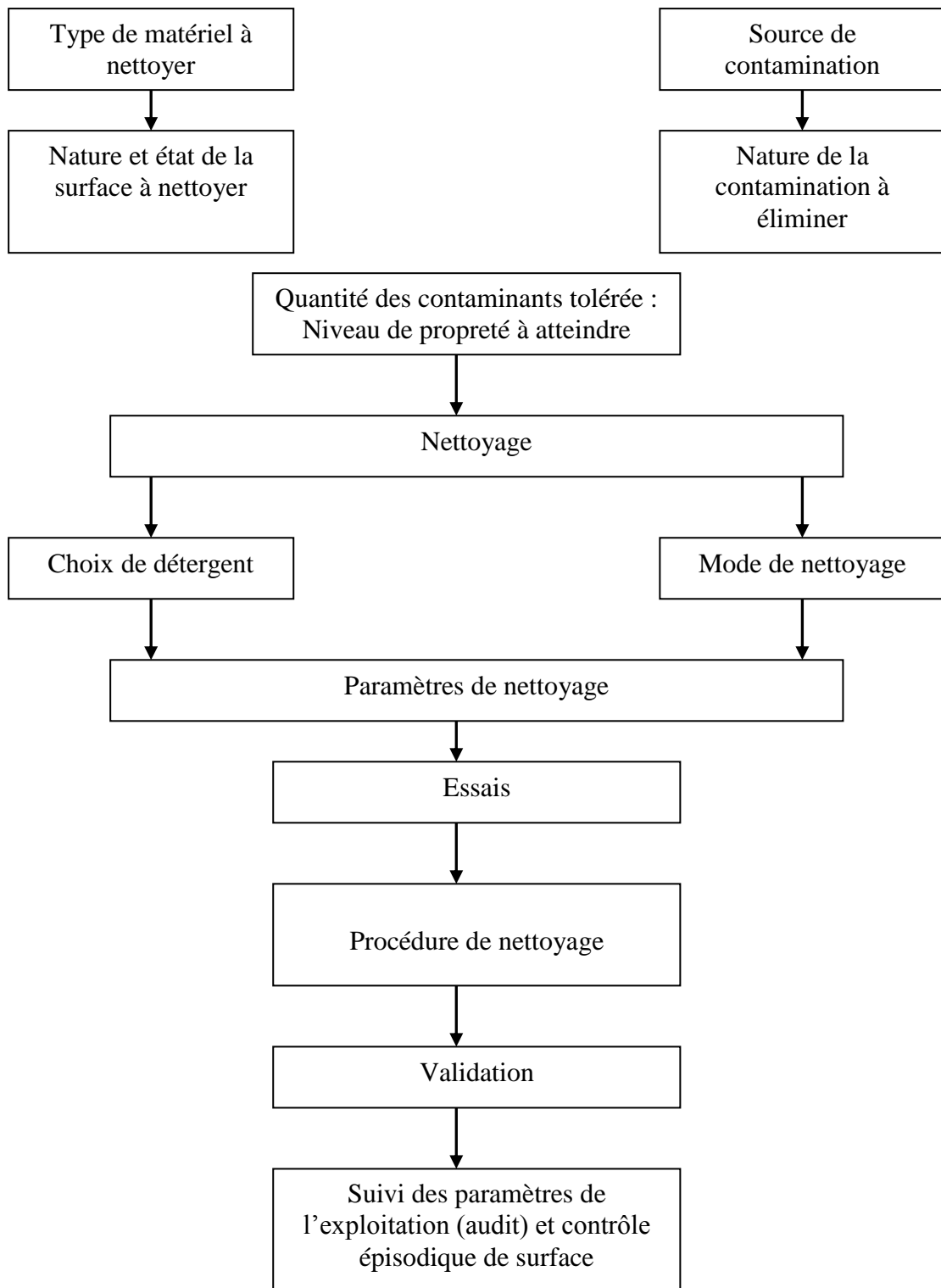


Figure 7 : Conception d'une procédure de nettoyage

7.1.3. DIFFERENTS TYPES DES PROCEDURES DE NETTOYAGE

Une procédure de nettoyage efficace permet d'éliminer tous les résidus et la quasi-totalité des germes sur une surface donnée.

Il existe trois types des procédures de nettoyage [7] :

- **Nettoyage entre deux lots de même produit** : Une procédure de nettoyage allégée peut être envisagée dans deux cas : Nettoyage entre deux lots de même produit et le nettoyage entre deux lots de produit différents mais de formules qualitatives identiques.

Une propreté visuelle doit être uniquement atteinte, sans aucune nécessité d'étude approfondie de validation.

L'évaluation de l'efficacité de ces procédures doit surtout s'appuyer sur la recherche des problèmes qui seraient causés par la contamination microbienne.

- **Nettoyage entre deux lots de produits différents** : Il est nécessaire d'effectuer un nettoyage rigoureux lors du nettoyage entre deux lots de produits différents ou deux lots possédant le même principe actif mais des excipients différents.
- **Nettoyage après entretien** : Toutes les activités de maintenance peuvent être à l'origine d'une contamination de l'équipement. Elles devront être suivies d'un nettoyage effectué suivant des procédures rigoureuses.

7.2. FICHES DE SUIVI

7.2.1. DEFINITION

Ce sont des documents qui permettent de retracer de façon précise toutes les étapes suivies au cours de nettoyage telles que décrites dans la procédure.

Les fiches de suivi sont des garants de la bonne application des procédures de nettoyage.

Elles sont complétées par l'opérateur si le nettoyage est manuel ou semi-automatique ou sont de type « informatisées » si le nettoyage est automatique.

Dans tous les cas, ces documents doivent comporter l'ensemble des données nécessaires et requises dans le cadre de l'exécution d'une procédure de nettoyage.

7.2.2. CONTENU

La fiche de suivi doit comporter au minimum les éléments suivants :

- Type et désignation du matériel.
- Produit fabriqué avant le nettoyage et son numéro de lot.
- Date, heure et visa de l'opérateur effectuant le nettoyage.
- Enregistrement des paramètres et des différentes étapes tels que définis dans la procédure.

Ce document peut être archivé dans les dossiers de lot des produits fabriqués ou bien dans les dossiers suivant la maintenance du matériel.

7.3. AUTRES DOCUMENTS ASSOCIES

- Plan d'échantillonnage et consigne de prélèvement : liste des échantillons à prélever, méthodes de prélèvement et les consignes de sécurité en cas d'utilisation des produits toxiques.
- Programme de nettoyage.
- Document spécifiant l'utilisation de chaque agent détergent.
- Fiche d'état du matériel à nettoyer.

III. DETERGENT

1. NOTION DE DETERGENT

Les détergents sont des combinaisons de produits chimiques divers dont le rôle est d'aider à débarrasser une surface des souillures qui s'y sont déposées.

La norme ISO 862 [18] définit le détergent comme « produit dont la composition est spécialement étudiée pour le nettoyage selon un processus mettant en œuvre les phénomènes de détergence. Un détergent comprend de composants essentiels (agents de surface) et généralement des composants complémentaires (adjuvants, etc.) ».

2. MECANISME D'ACTION DE DETERGENT

Les détergents possèdent une structure **amphiphile**. Cette structure leur confère une affinité particulière pour les interfaces de type huile / eau / air.

Lorsqu'on met ces molécules en présence d'eau, les molécules de détergent vont s'orienter de manière à ne pas avoir leur tête hydrophobe en contact avec l'eau, les têtes hydrophiles sont chargées (polaires), elles se repoussent continuellement. Certaines molécules forment alors de micelles, d'autres se placent à l'interface air / eau pour avoir des films monomoléculaire.

Si dans cette eau se trouvent des graisses, les molécules de détergent vont agglutiner leurs têtes lipophiles sur les particules de graisses et les emprisonner à l'intérieur des micelles (c'est l'émulsion), ce qui facilite leur détachement de la surface et donc leur élimination en réduisant la tension interfaciale (eau / huile ou huile / eau).

Les détergents sont des substances ajoutées en petite quantité à l'eau, possèdent les propriétés suivantes :

- **Propriété mouillante** : Ils accélèrent très sensiblement la vitesse de nettoyage en permettant le mouillage, l'hydratation et le décollement rapide des souillures avant même qu'elles soient complètement dissoutes par les éléments minéraux contenus dans la solution détergente.

- **Propriété dispersante** : ces agents permettent de fixer les particules hydrophobes contenus dans une solution hydrophile, telle que l'eau, ce qui permet de créer une **dispersion**.
- **Propriété émulsionnante** : Les détergents permettent de mélanger deux liquides non miscibles. L'un des liquides est dispersé dans le second liquide sous forme de gouttelettes (émulsion).
- **Propriété solubilisant** : les détergents ont la capacité de solubiliser les salissures hydrosolubles ou encore d'absorber une certaine quantité de composés non hydrosolubles.
- **Propriété moussante** : la formation de mousse (dispersion d'un volume important de gaz dans un faible volume de liquide), nécessite la présence de détergent qui s'adsorbe à l'interface eau- air.

3. COMPOSITION DE DETERGENT [12]

La majorité des détergents sont constitués de deux catégories de produits outre que le solvant de dilution : Sels minéraux (squelette alcalin ou acide) et constituants organiques (tensioactif, dispersant, séquestrant, anti-corrosion,...).

3.1. SOLVANT DE NETTOYAGE

L'eau, le solvant le plus utilisé, est un solvant polaire universel capable de dissoudre un grand nombre de composés polaires organiques et inorganiques. Il offre beaucoup d'avantages notamment par son innocuité vis-à-vis du personnel et de l'environnement et par son coût faible.

L'eau a quelques inconvénients, à savoir qu'elle possède un effet nocif sur l'acier inoxydable mais également elle est capable de rouiller ou d'altérer progressivement les différentes parties des équipements.

Le paramètre déterminant la qualité de l'eau pour la détergence est le titre hydrométrique ou la dureté, qui reflète la quantité de calcium et de magnésium dissous dans l'eau sous forme de bicarbonate.

Plusieurs solvants organiques, solubles ou rendus solubles dans l'eau, par l'action des agents hydrotropes, sont aussi utilisés dans les préparations détergentes lorsque l'emploi de l'eau s'avère inefficace ou nocif pour le matériel tels que les solvants chlorés (chlorofluorocarbone, chlorométhylène), les solvants cétoniques (méthyléthylacétone), les esters de glycol, les acétates, les lactates, les glycoéthers,...

Le coût élevé et les problèmes sur la sécurité des opérateurs effectuant le nettoyage tendent à réduire l'utilisation des solvants organiques.

3.2. TENSIOACTIF

3.2.1. DEFINITION

Les tensioactifs sont des composés amphiphiles capables de modifier la tension superficielle entre deux surfaces.

Le tensioactif est constitué par deux groupements :

- Un groupement soluble dans l'huile qui est dit lipophile et apolaire de type hydrocarboné (alkyle ou alkyle benzène).
- Un groupement polaire constitué par des hétéroatomes (oxygène, soufre, phosphore, ou azote,...) portés sur les groupes alcool, acide, sulfate, sulfonate, amine,...

3.2.2. TYPES DES TENSIOACTIFS [14] [18]

Il existe quatre types de tensioactifs basés sur les propriétés des parties hydrophiles, selon qu'elles portent une charge positive, négative, les deux ou aucune, on les qualifie en tensioactif cationique, anionique, non ionique et zwitterionique ou amphotère.

On classe les tensioactifs par ordre d'importance en :

- **Tensioactifs anioniques ou « savons »** : ils sont caractérisés par une tête hydrophile chargée négativement (la terminaison peut être les carboxylates, phosphates, sulfates, sulfonates ou alkylbenzensulfonate qui est le plus utilisé).

Ils sont historiquement les agents de surface les plus fréquemment rencontrés et utilisés, ils présentent actuellement le plus grand volume de production mondiale (environ de 55 % des tensioactifs produits annuellement).

Les tensioactifs anioniques présentent en général sous forme de sels des métaux alcalins (sodium ou potassium) ou d'ammonium.

Ils possèdent un pouvoir détersif, moussant, émulsifiant, mouillant important.

- **Tensioactifs non ioniques** : ils sont caractérisés par une partie hydrophile constituée d'un groupe polaire non ionisable en solution.

Les tensioactifs non ioniques constituent la catégorie des agents de surface connaissant le plus fort développement actuellement, ils présentent 40% des tensioactifs produits dans le monde.

Tween est le tensioactif non ionique le plus utilisé.

D'une façon générale, les agents de surface non ioniques moussent moins que les dérivés anioniques, ils possèdent un pouvoir mouillant et dispersant important.

- **Tensioactifs cationiques** : ils possèdent une charge positive sur leur partie hydrophile, en général, ce sont des dérivés de sels d'ammoniums quaternaires ou d'amine grasse.

Ces composés sont rarement présents dans les nettoyeurs industriels, principalement en raison de leur trop forte affinité pour les surfaces à nettoyer et de leur incompatibilité avec les agents anioniques.

Le bromure de cétyltriméthylammonium est le tensioactif cationique le plus utilisé.

Ils sont principalement utilisés pour leur propriété fongicide et bactéricide irréversible que leur confère leur caractère nitré. Ils sont généralement utilisés en désinfection.

- **Tensioactifs amphotères ou zwitterioniques** : les tensioactifs amphotères ou plus exactement les ampholytes possèdent un « zwitterion » (ou ion hybride) c'est-à-dire qu'ils forment en milieu acide des cations et en milieu alcalin des anions.

Le caractère anionique des amphotères est du à la présence d'un groupe acide et le caractère cationique à un groupe azote lié à une longue chaîne grasse.

Les tensioactifs amphotères sont principalement dérivés des acides aminés, des bétaïnes ou des phospholipides, des composés alkylbétaine ou les dérivés de l'imidazolinium (qui sont les plus rencontrés).

Les amphotères sont utilisés généralement comme agents désinfectants et antiseptiques.

3.3. ADJUVANTS OU « BUILDERS »

Les adjuvants sont des composés qui permettent de « construire » le système détergent autour de l'action spécifique des tensioactifs.

D.BEGIN [12] définit les adjuvants comme étant les composés d'une préparation nettoyante possédant l'une ou plusieurs des propriétés suivantes :

- Capacité d'adsorption des liquides.
- Capacité tampon.
- Adoucissement de l'eau : précipitation de cations métalliques polyvalents.
- Création d'une force ionique suffisante pour améliorer l'efficacité des tensioactifs ioniques.
- Saponification des graisses et des huiles naturelles.
- Capacité dispersante pour éviter la redéposition des salissures.

Les différents composés répondant à cette définition ont été classés en trois sous groupes : Les agents de pH, les agents de séquestration et les phosphates.

3.3.1. AGENTS DE PH

Les agents de pH ont un rôle tampon, ils ont la capacité de maintenir le pH de la solution de nettoyage au cours du temps, les tampons les plus utilisés sont : Hydroxyde de sodium et de potassium, silicates et carbonates de sodium ou de potassium.

3.3.2. PHOSPHATES

Actuellement, les phosphates sont largement utilisés dans les préparations à usage industriel.

Il y en a deux types :

- Phosphates dit simples ou orthophosphates de sodium ou de potassium agissent comme réserve d'alcalinité et précipitent les cations de calcium et de magnésium.
- Phosphates dit complexes (pyrophosphates de potassium, tripolyphosphate de potassium et les hexamétaphosphates de sodium) sont des composés possédant la plupart des caractéristiques citées dans la définition du terme adjuvant.

3.3.3. AGENTS DE SEQUESTRATION SPECIFIQUE

Les agents séquestrant sont des composés organiques utilisés pour adoucir l'eau et capturer les ions métalliques susceptibles de se précipiter et se déposer sur les surfaces.

Parmi les agents séquestrant utilisés, on trouve l'EDTA, dérivés de l'acide gluconique, l'acide glucoheptonique et l'acide phosphorique.

3.4. AGENTS ANTICORROSION

Durant le processus de nettoyage et de rinçage, le substrat est en contact avec l'eau de la solution et l'oxygène dissout, ce qui rend possible la réaction d'oxydation du métal nettoyé et exige l'utilisation d'additifs capables d'empêcher ce phénomène.

Les agents anticorrosion ne sont rencontrés spécifiquement que dans les nettoyeurs pour les métaux.

3.5. ADDITIFS DIVERS

Des additifs de fonctions diverses sont également ajoutés en faible quantité aux préparations détergentes pour en améliorer les performances ou y ajouter certaines propriétés spécifiques telles que : stabilisation de la mousse, dispersion, propriétés hydrotropes, fongicides, antibactériennes, colorants, enzymes (lipases, protéases),...

4. TYPES DE DETERGENT

Il existe deux grandes catégories de détergents :

4.1. DETERGENT ALCALIN

Le nettoyage par un détergent alcalin présente 80% des nettoyages pratiqués, ce type de détergent est utilisé pour éliminer les résidus huileux, les graisses ou les protéines.

Les détergents alcalins doivent être solubles dans l'eau, possédant un bon pouvoir mouillant, émulsionnant, dispersant et une faible tension superficielle.

On distingue deux sous-types de détergent alcalin classés en fonction de la « source » d'alcalinité :

- Détergent « fort » : produit extrêmement caustique, réservé au nettoyage automatique car il présente un risque pour les opérateurs effectuant le nettoyage.
- Détergent « faible » peut être utilisé lors du nettoyage manuel.

4.2. DETERGENT ACIDE

Les détergents acides ont pour but d'éliminer les dépôts minéraux en favorisant leur dissolution.

L'acidité des détergents acides provient de deux types d'acides :

- Acides minéraux : sont les plus utilisés pour leurs propriétés détartrantes et désincrustantes. Parmi les acides les plus rencontrés, on trouve : l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, et l'acide sulfamique. Tous ces acides sont corrosifs et oxydants d'où la nécessité d'ajouter des anticorrosion.
- Acides organiques : ils sont beaucoup moins corrosifs que les acides minéraux, certains ont un pouvoir séquestrant important.

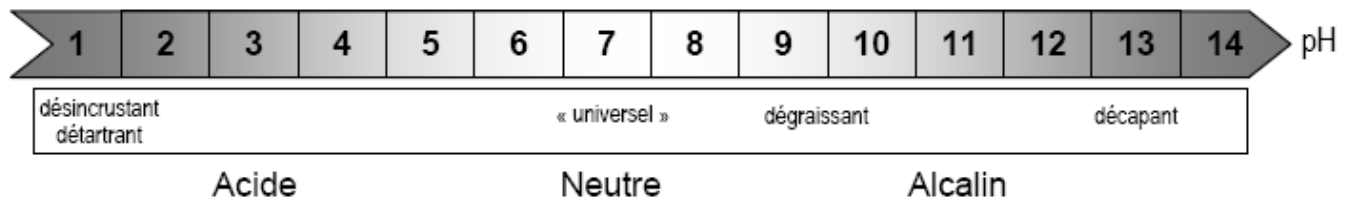


Figure 8 : Classification de détergents

5. CRITERES DE CHOIX DE DETERGENT

La composition chimique de détergent va influencer directement le choix du détergent.

Le détergent doit pouvoir répondre aux critères suivants :

- **Formule de détergent** : la sélection de détergent est guidée principalement par la simplicité de sa formulation et la facilité de recherche des traces sur la surface après le nettoyage.
- **Souillure à éliminer** : la nature de la souillure (organique : glucidique, lipidique, protéique, ou minérale), l'état (humide ou sèche), la solubilité dans la solution détergente, la quantité, l'âge de la souillure, déterminent le choix vers un détergent plus ou moins acide ou alcalin.
- **Support de la souillure** : inox, plastique, caoutchouc, métaux,... le détergent ne doit pas présenter de caractère agressif vis-à-vis des surfaces à nettoyer.

La liste des différentes natures de support en contact avec le détergent doit être identifiée afin de vérifier la comptabilité du détergent avec les matériaux.

L'annexe1 décrit la comptabilité de différents détergents utilisés avec différentes natures de support.

- **Nature de l'eau de dilution** et notamment sa dureté : le détergent doit être facilement et totalement soluble dans l'eau et tous ses composants doivent être facilement rinçables à l'eau.

- **Processus de nettoyage utilisé** : le détergent doit être adapté au procédé de nettoyage mis en œuvre (manuel, semi-automatique, automatique, par trempage, en circulation, par aspersion, à haute pression,...).
- **Efficacité du détergent** : le détergent devra avoir un bon pouvoir mouillant, émulsifiant, anti-redéposition afin d'éviter au maximum de multiplier les étapes de nettoyage.
- **Toxicité** : le détergent doit être le moins toxique que possible pour le personnel.
- **Elimination de détergent dans l'environnement** doit respecter les règles législatives mises en œuvre sur les rejets de ce type des produits.
- **Coût de produit** : un des critères de choix à ne pas négliger est bien sûr le coût de mise en œuvre du produit détergent et non le coût du produit détergent lui-même c'est-à-dire le coût de la solution diluée, coût du procédé (temps de cycle, temps de contact, température, temps de rinçage,...).

Dans la famille des produits répondant aux critères précédents, la sélection du détergent est enfin définie par le meilleur pouvoir d'élimination de la souillure selon le procédé prédéterminé.

A partir d'une liste sélectionnée de détergents présumés efficaces, une étude est effectuée pour :

- Rechercher la plus efficace parmi eux.
- Orienter l'utilisateur sur la concentration d'emploi (une plage des concentrations pouvant être conseillée), la température et le temps de contact.

6. METHODES DE NETTOYAGE

Quelque soit la méthode de nettoyage appliquée, les trois exigences suivantes doivent être satisfaites :

- Eliminer la souillure quelque soit sa nature.
- Ne pas altérer la surface à nettoyer.
- Ne pas être un facteur de contamination ou un vecteur de transfert de contamination.

Les méthodes de nettoyage des équipements de production dans une industrie pharmaceutique peuvent être réparties en trois groupes :

6.1. NETTOYAGE MANUEL

Le nettoyage manuel est un nettoyage direct des surfaces à la suite d'une action mécanique apportée par l'opérateur en utilisant des outils simples et un détergent approprié. Les objets nettoyés sont rincés par trempage ou sous flux d'eau.

La grande majorité des méthodes de nettoyage manuel passe généralement par l'ordre chronologique suivant : [10] [14]

- **Dépoussiérage** : Au cours de cette étape, l'opérateur élimine le plus gros amas des résidus de souillure. Le dépoussiérage permet d'améliorer la reproductibilité des étapes suivantes de la procédure de nettoyage. Il peut être effectué par aspiration, essuyage (à sec ou humide) ou par soufflage (réseau de gaz sous pression).

- **Lavage par un détergent (détergence)**: avant de procéder à un lavage, un démontage de l'équipement peut s'avérer nécessaire. Au cours de cette étape, l'utilisation d'un détergent approprié à une concentration déterminée est obligatoire.

Cette étape correspond à une dissolution des particules résiduelles dans la solution de nettoyage.

La détermination des paramètres de nettoyage (concentration de détergent, température de l'eau de dilution, température de la solution de nettoyage, durée de nettoyage, ...) est une nécessité primordiale.

- **Elimination des solutions souillées** : La solution souillée, constituée de l'eau, de détergent, de particules de produits et d'autres souillures, doit être éliminée de l'équipement.

- **Rinçage par l'eau** (il se fait généralement par l'eau purifiée) : Il est préférable d'effectuer plusieurs rinçages successifs afin d'éliminer totalement tous les résidus non éliminés en une seule étape. La solution de rinçage, est le plus souvent, appliquée selon le même procédé que la solution de nettoyage utilisée puisque les deux opérations sont complémentaires.

- **Désinfection** : Elle permet de détruire les microorganismes encore présents sur la surface de l'équipement après le nettoyage.

La désinfection ne peut être efficace que sur une surface parfaitement propre [20] car le désinfectant est inhibé par la matière organique existant à la surface de l'équipement (c'est pourquoi la quantité de désinfectant réellement disponible à la surface de l'équipement est réduite par rapport à celle introduite dans le milieu).

La désinfection est assurée par deux grands types de méthode : physique (chaleur sèche ou humide) et chimique (désinfectant en altérant la perméabilité de la membrane cytoplasmique, par dénaturation des protéines intracytoplasmique ou par action direct sur l'ADN des bactéries, ils peuvent être bactéricides, fongicides et virucides ou bactériostatiques et fongistatiques).

- **Elimination des solutions souillées dues au rinçage (rinçage final)** : Cette étape permet d'éliminer les résidus déjà dissous et présent à faible concentration.

Mc Laughlin et Zisman [12] rapportent que le volume de rinçage doit être au minimum équivalent au triple du volume de nettoyage pour être efficace.

La qualité de l'eau de rinçage doit être suffisante pour assurer qu'aucun contaminant ne sera introduit par cette voie.

- **Séchage** : Plusieurs procédés de nature physique ou chimique sont employés pour le séchage du matériel nettoyé. Ils permettent d'éliminer l'humidité à des degrés divers.

Les principaux procédés sont : l'envoi d'air comprimé au moyen d'un pistolet ou par évaporation dans un four à convection jusqu'à élimination totale de l'eau.

L'efficacité de ce type de nettoyage est conditionnée par le strict suivi et application de la procédure de nettoyage établie et par la bonne précision des paramètres clés d'un nettoyage (température, pression, temps et la concentration de détergent,...)

Le principal avantage de ce type de nettoyage est le ciblage des zones critiques du matériel difficilement accessibles par les autres types de nettoyage.

6.2. NETTOYAGE SEMI - AUTOMATIQUE

Le nettoyage semi-automatique est semblable aux procédés automatisés mais l'intervention de l'opérateur est plus importante et indispensable.

Dans ce type de nettoyage, l'opérateur prépare la solution détergente à la bonne concentration, il active également le système de nettoyage ou certaines étapes lors d'un nettoyage en place (NEP) ou nettoyage type cabinet ou système similaire.

Le système de nettoyage en place (NEP) correspond à un assemblage de réservoirs et pompes montées sur roues installés au niveau des équipements à nettoyer. Ces systèmes sont notamment utilisés pour nettoyer les mélangeurs et les réservoirs.

Le système de nettoyage type cabinet est un système immobile constitué de matériel lourd. L'opération est automatique mais le système doit être chargé et déchargé manuellement. [7]

Ces systèmes sont notamment utilisés pour nettoyer les containers, la verrerie et certaines parties de machines.

Les vaporisateurs à haute pression, nettoyage par immersion (statique ou avec agitation) et les machines à laver industrielles font aussi partie de ce type de nettoyage.

6.3. NETTOYAGE AUTOMATIQUE

L'intervention de l'opérateur est réduite car ce type de nettoyage est entièrement automatisé mais l'opérateur doit superviser le bon déroulement du procédé.

Les procédés de nettoyage doivent être conçus pour nettoyer différents équipements.

Ce type de nettoyage nécessite des installations lourdes, closes et coûteuses, c'est pourquoi il n'est pas adapté pour les sites industriels multi-produits.

Les équipements de nettoyage doivent être qualifiés et des essais de performance et de rinçage doivent être réalisés.

Le nettoyage automatique est réalisé soit par aspersion soit par circulation des fluides ou solvants, à l'ensemble de l'équipement. Ces solvants circulent à débit contrôlé pendant un

temps déterminé, ceci permet d'assurer la reproductibilité du nettoyage par rapport aux procédures manuelles.

Les systèmes de nettoyage en place destinés aux pièces volumineuses et immobiles de l'appareil sont les plus couramment utilisés. Les mêmes étapes que celles décrites pour le nettoyage manuel vont s'y succéder. Les différentes opérations de contrôle seront-elles aussi automatisées.

Les inconvénients apportés par ce type de nettoyage sont essentiellement la difficulté à effectuer des prélèvements, pour le contrôle, sans perturber le cycle de lavage.

6.4. COMPARAISON ENTRE LE NETTOYAGE MANUEL ET AUTOMATIQUE

[15] [16]

	Nettoyage manuel	Nettoyage automatique
Détergent	Faible concentration de détergent Détergent faiblement toxique Détergent moussant pH compris entre 7 et 10	Faible concentration de détergent Détergent peu moussant pH alcalin
Température	Température faible	Température très forte
Force mécanique	Non uniforme Difficile à quantifier Force relativement élevée	Plus uniforme Difficile à quantifier Force relativement faible
Temps	Temps faible Temps de latence entre les différentes étapes est varié	Temps élevé Temps de latence entre les différentes étapes est contrôlé
Documentation	Difficile à documenter	Facile à documenter
Reproductibilité	Non reproductible	Reproductible
Coût	Coût relativement élevé (intervention humaine, usage non contrôlé de l'eau et de détergent)	Coût modéré
Sécurité	Risque élevé pour l'opérateur (surface chaude, produits chimiques parfois toxiques)	Risque réduit pour l'opérateur

Tableau 2 : Comparaison entre le nettoyage manuel et automatique

A decorative frame with a double-line border and a scalloped, ornate shape. It contains the following text:

**TROISIEME PARTIE
VALIDATION
DE NETTOYAGE**

I. POLITIQUE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

1. DEFINITION DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

La validation des procédés est une exigence réglementaire, comme nous l'avons vu précédemment, qui doit être prise en compte par l'industrie pharmaceutique pour confirmer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits fabriqués.

Le guide des bonnes pratiques de fabrication définit la validation de nettoyage comme une « Preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication des médicaments ». [1]

Valider un procédé de nettoyage c'est démontrer scientifiquement, de manière documentée que les différentes étapes de nettoyage, conduisent à obtenir une surface ne comportant pas de contaminants résiduels supérieurs à une limite préalablement fixée et ceci de manière reproductible.[20]

En général, seules les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact direct avec les produits fabriqués doivent être validées.

La figure suivante décrit la méthodologie générale de la validation de nettoyage au sein d'une industrie pharmaceutique.

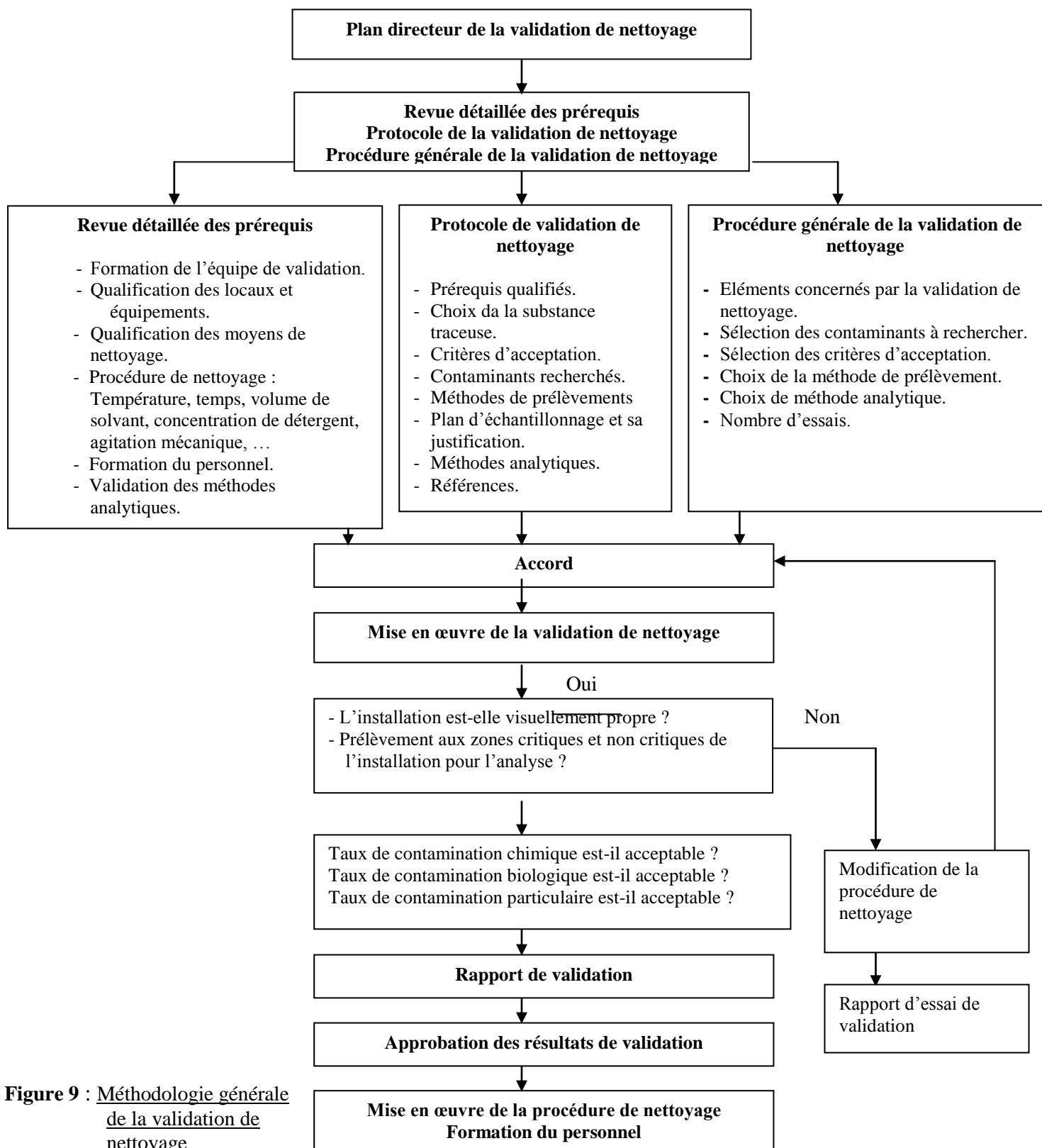


Figure 9 : Méthodologie générale de la validation de nettoyage

2. DIFFERENTS TYPES DE VALIDATION [21]

2.1. VALIDATION PROSPECTIVE

Ce type de validation est réalisé pour des procédures de nettoyage déjà appliquées.

La validation prospective est appliquée aussi à des procédures de nettoyage en cours de développement lors de la fabrication de nouveau produit en prenant en compte les différents aspects réglementaires et les paramètres.

Cette validation est effectuée avant la production de routine des médicaments destinés à la vente c'est-à-dire elle est réalisée avant la commercialisation de ceux-ci.

La validation prospective, selon les bonnes pratiques de fabrication [1], doit comporter au minimum les éléments suivants :

- Brève description du procédé.
- Liste des équipements / installations destinés à être utilisés au cours de la réalisation de procédé à valider.
- Liste des méthodes analytiques.
- Contrôles au cours de fabrication proposés, assortis des critères d'acceptation.
- Plan d'échantillonnage.
- Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats.
- Fonctions et responsabilités...

La méthodologie de validation de nettoyage décrite de façon générale dans cette thèse est celle d'une validation prospective.

2.2. VALIDATION CONCOMITANTE

Appelée aussi validation simultanée : Elle est réalisée durant la production de routine des médicaments destinés à la vente.

La décision de procéder à une validation simultanée doit être justifiée, documentée et approuvée par le personnel autorisé, elle est rencontrée soit :

- Quand l'ensemble des données de production n'est pas disponible car un nombre limite de lots des médicaments fabriqués.
- Quand les lots des médicaments sont produits rarement ou bien quand le principe actif est produit à partir d'un procédé validé mais modifié.

Les exigences documentaires applicables à la validation simultanée sont identiques à celles de la validation prospective.

2.3. VALIDATION RETROSPECTIVE

La validation rétrospective est appliquée à un produit qui a été déjà commercialisé sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle des lots. [2]

La validation rétrospective n'est acceptable que pour des procédés bien établis. Elle ne s'applique pas dans les cas, où de récents changements sont intervenus dans la composition du produit, dans les procédures d'exploitation ou sur les équipements.

Les lots sélectionnés aux fins de la validation rétrospective doivent être représentatifs de tous les lots fabriqués au cours de la période d'étude et doivent être en nombre suffisant pour démontrer la cohérence du procédé.

3. CHOIX DE L'APPROCHE DE VALIDATION [22] [23]

Les équipements pharmaceutiques industriels sont classés en deux catégories :

- Equipements dédiés utilisés pour la fabrication d'un seul produit, qui est généralement un produit dangereux, le site industriel est dit mono-produit.
- Equipements multi-usage utilisés pour la fabrication de plusieurs produits, le site pharmaceutique est dit multi-produits.

Parmi les sites multi-produits, on peut séparer ceux dont le matériel est dédié et ceux dont le matériel est non dédié.

On constate alors que les sites industriels pharmaceutiques sont classés en deux catégories :

- Sites mono-produit dédiés.
- Sites multi-produits dédiés ou non dédiés.

Dans le cadre de la mise en place d'une stratégie de validation de nettoyage, on étudie que le cas de sites multi-produits non dédiés, car l'autre catégorie étant un cas particulier de la première.

La validation des procédés de nettoyage est effectuée sur tout équipement utilisé lors de la fabrication d'un produit et qui est en contact direct avec ce dernier, mais il faut également accorder une attention aux parties de l'équipement qui ne sont pas en contact direct avec le produit mais dans lesquelles les produits peuvent se loger telles que les arbres rotatifs ou les jointes.

La diversité des produits fabriqués, des procédés mis en œuvre, de matériel utilisé entraînent des validations complexes, longues et coûteuses.

Pour valider le nettoyage des équipements dédiés, une approche « simplifiée » est mise en place, elle consiste à valider le nettoyage de chaque équipement après la fabrication de tout produit grâce au faible nombre de combinaisons équipement / produit possibles.

Une telle approche est difficilement réalisable pour une usine multi-produits en raison du nombre élevé des combinaisons équipement / produit et la fréquence élevée d'introduction de nouveau produit dans le processus de fabrication.

Selon la politique de l'entreprise, la solution de valider l'ensemble des équipements multi-usage non dédiés ou au contraire simplifier / optimiser la réalisation de ces validations, par une méthodologie de groupage grâce à une analyse matricielle sera retenue :

- Une matrice est préparée pour identifier l'équipement « pire cas ».
- Une matrice est préparée pour identifier le produit « pire cas ».
- Une matrice est préparée pour identifier le couple équipement / produit « pire cas ».

L'application de l'approche « matricielle » demande une connaissance parfaite de l'environnement dans lequel les validations vont être réalisées ce qui permet de grouper les produits fabriqués et les équipements par famille.

Cette méthode sera développée ultérieurement, mais déjà on peut citer les deux grands types de groupage :

- Groupage du matériel utilisé.
- Groupage des produits fabriqués.

4. ACTEURS DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

Le fabricant de produits pharmaceutiques devrait être responsable de la validation au niveau du développement, de la production et du contrôle.

P.H.Derrien et J.Deutsch [11] affirment que la responsabilité finale de la validation soit celle de l'utilisateur, qui travaille avec l'équipement, et non celle de la société extérieure appelée à réaliser la validation, car au cours d'une inspection du site industriel, c'est à l'utilisateur de démontrer et prouver que l'équipement est qualifié et donne réellement les résultats escomptés.

La validation de nettoyage s'inscrit dans un contexte global de validation au sein du site industriel. L'ensemble de responsables de différents départements et services doit être mobilisé depuis la conception du procédé jusqu'à sa validation : [24]

- **Le responsable de département de validation** : l'équipe de validation doit identifier les éléments de base de processus de validation, les éléments critiques du processus de nettoyage, le champ d'application de la validation.

Ce département rédige le plan directeur de la validation (englobe les actions de validation qu'il faudra réaliser dans le cadre du projet de la validation), planifie la validation en déterminant les exigences de chaque étape de validation, évalue les moyens financiers et humains, ainsi que les temps nécessaires au bon déroulement de la validation, il rédige le protocole et le rapport de validation

- **Le responsable de maintenance et de sécurité** : il décrit le mode opératoire du matériel, effectue les qualifications des locaux et des équipements concernés.

- **Le responsable de production** : il rédige les procédures de nettoyage et assure une formation continue et adaptée aux besoins pour tout le personnel de son département.

Le service de production a en charge le fonctionnement et la maintenance des locaux et équipements, il est responsable de la détermination des paramètres critiques et la vérification des spécifications qui garantissent la qualité de l'installation.

- **Le responsable de contrôle de la qualité** : il détermine les limites de détection et de quantification des méthodes analytiques utilisées, effectue les analyses chimiques et microbiologiques, définit les méthodes d'échantillonnage compte tenu du matériel et les points critiques de chaque équipement, révisé et approuve les protocoles et les rapports de validation.

- **Le responsable d'assurance de la qualité** : il précise la taille de lot standard à prendre en compte dans le calcul de la contamination par matériel en définissant les critères d'acceptation et validant les modes opératoires et d'échantillonnage, révisé et approuve les protocoles et les rapports de validation.

5. PROGRAMME DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

La validation de nettoyage des équipements de production a pour finalité de prouver l'efficacité d'une procédure de nettoyage spécifique. Cette étude permet de prévenir la contamination croisée afin d'éviter l'altération de la qualité du produit fabriqué.

Dans le cadre du contrôle de la contamination du produit à partir des équipements, des programmes de validation de nettoyage doivent être établis et systématiquement appliqués pour démontrer l'efficacité des procédures de nettoyage utilisées dans le processus de production des médicaments. [4]

Le programme de validation a comporté les étapes suivantes :

- **Pré-validation** : avant d'envisager toute validation de nettoyage, les conditions prérequis à l'opération de validation proprement dite doivent être réalisées et les éléments critiques de l'environnement de production doivent être identifiés.

La pré-validation consiste à décrire la procédure de nettoyage, identifier et qualifier les équipements de production, agents de nettoyage et personnel effectuant le nettoyage.

- **Elaboration de la procédure de validation** : c'est un document élaboré par l'équipe de validation définissant le plan directeur de validation du nettoyage.

Le plan directeur de validation décrit les systèmes à valider, les ressources nécessaires ainsi que toutes les activités liées à la validation.

- **La rédaction et l'approbation du protocole de validation** : c'est un document écrit indiquant comment la validation de nettoyage sera effectuée et précisant notamment les paramètres d'essai, les caractéristiques du produit et d'équipement de production.

Ce document a été approuvé par le système d'assurance de la qualité avant d'être exécuté.

- **La mise en œuvre du protocole de validation** : c'est au cours de cette phase que l'opération de validation proprement dite est réalisée en appliquant ce qui est déterminé dans le protocole de validation.

- **La rédaction et l'approbation du rapport de validation** : c'est un document décrivant l'analyse, la synthèse des données ou résultats obtenus lors de la mise en œuvre du protocole de validation.

Le rapport doit indiquer clairement si la procédure de nettoyage est validée ou non validée.

- **La maintenance de l'état validé** : ce document doit comporter les mesures à prendre pour suivre la validation, la revalidation et les actions correctives.

II. PREREQUIS

Compte tenu de l'implication de l'ensemble des services et départements du site industriel pharmaceutique au cours d'un projet de validation de nettoyage, en déterminant les équipements sur lesquels la validation sera entreprise et en conformité avec la politique de validation, il convient de vérifier que les conditions prérequis suivantes sont satisfaisantes.

1. CONFIGURATION ET UTILISATION DES LOCAUX ET EQUIPEMENTS

Les points critiques et les surfaces difficilement accessibles sur un équipement doivent être précisés. On doit démontrer la conformité de la configuration, ainsi que l'utilisation des locaux et des équipements, aux spécifications du guide des bonnes pratiques de fabrication pour ces entités.

Avant l'opération de la validation proprement dite, on doit s'assurer que les fonctionnalités des équipements intervenant lors du nettoyage sont qualifiés et que les caractéristiques environnementales des locaux sont spécifiées et maîtrisées (température, hygrométrie, taux de renouvellement horaire de l'air ambiant,...).

2. QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS [21]

La qualification du matériel est une opération destinée à démontrer qu'un matériel, installé dans un local convenable, fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus.

Elle permet de maîtriser les équipements afin de garantir la reproductibilité des procédés, la qualité du produit fabriqué, d'assurer la sécurité des opérateurs et protéger l'environnement.

Généralement, la qualification des équipements passe par les étapes suivantes :

2.1. QUALIFICATION DU DESIGN (QD)

L'ICH [22] définit la qualification du design comme étant « vérification documentée que la conception proposée des installations, équipements ou systèmes sont adaptés à l'usage prévu ».

La qualification du design fournit donc une preuve documentée que l'équipement a été conçu en conformité avec les spécifications de l'utilisateur, à savoir leurs exigences techniques et financières.

2.2. QUALIFICATION D'INSTALLATION (QI)

La qualification d'installation est une méthode permettant d'établir avec assurance que tous les principaux équipements et tous les systèmes accessoires sont conformes aux spécifications de l'installation, aux manuels de l'équipement, aux schémas et aux dessins techniques de l'équipement et enfin que le système atteigne ou dépasse les spécifications du fournisseur.

La qualification d'installation est déclarée exécutée et conforme dans le rapport de qualification d'installation où figure les anomalies et les signatures des responsables. Ce rapport permet de passer à une autre étape de la qualification qui est la qualification opérationnelle.

2.3. QUALIFICATION OPERATIONNELLE (QO)

La qualification opérationnelle consiste à vérifier le fonctionnement de l'ensemble d'instrument à valider comme prévu dans les conditions normales et selon les critères d'acceptation définis dans le cahier de charge et les spécifications de l'équipement.

L'équipement à tester doit fonctionner conformément aux spécifications établies, de l'utilisateur et du fournisseur, et ceci, de façon reproductible.

2.4. QUALIFICATION DE PERFORMANCE (QP)

Cette partie de la validation du matériel et des systèmes intervient après la réalisation, l'examen et l'approbation de la qualification d'installation et de la qualification opérationnelle.

La qualification de performance est la preuve documentée que l'équipement fonctionne de manière adéquate dans des conditions ambiantes et opérationnelles réelles. La qualification de performance impose également que tout matériel d'appoint utilisé au cours de la qualification ait été validé.

3. QUALIFICATION DU PERSONNEL CHARGE DE NETTOYAGE

L'établissement pharmaceutique doit disposer de personnel en nombre suffisant et possédant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique. [1]

La prise de conscience par l'opérateur de l'importance du nettoyage des équipements de production des médicaments se fait au travers de formations adaptées.

Il ne sert à rien d'entamer la validation de nettoyage si les opérateurs n'ont pas maîtrisé les étapes de nettoyage.

Le personnel doit recevoir une formation continue à la bonne application de la procédure de nettoyage en respectant les principaux paramètres influençant le nettoyage (température, temps de nettoyage, concentration de détergent, action mécanique,...) pour avoir un niveau de propreté adéquat à la fabrication des médicaments

4. QUALIFICATION DES MOYENS DE NETTOYAGE [25]

Qualifier un agent de nettoyage est de prouver qu'il est adapté au mode de nettoyage, qu'il n'altère pas la surface à nettoyer et qu'il ne génère ni transfère des contaminants.

Lorsqu'on utilise des détergents pour le nettoyage des équipements de production, leurs spécifications et notamment les limites acceptables, la composition qualitative et quantitative, mode d'emploi, précautions de sécurité, méthodes de dosage, ...doivent être connues et démontrées. [18]

La possibilité que des produits de dégradation de détergent soient présents devrait également être envisagée lorsqu'on valide les méthodes de nettoyage.

Le matériel de nettoyage doit être adapté aux surfaces à nettoyer et c'est possible être réservé exclusivement à des locaux ou des équipements bien déterminés.

Le matériel de lavage et de nettoyage (brosses, éponges, chiffons, et le matériel ou équipement spécial utilisé au cours de nettoyage tel que les cuves utilisées pour la préparation des solutions détergentes, les thermomètres, les pulvérisateurs,...) doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.

Le fournisseur doit transmettre des documents décrivant la nature du matériel, nature physico-chimique des impuretés re-larguées dans des conditions définies.

5. ETABLISSEMENT D'UNE PROCEDURE DE NETTOYAGE [17]

La procédure de nettoyage est un document clef de la validation, elle décrit de façon précise, détaillée et séquentielle, la manière de nettoyage de chaque équipement utilisé dans le site industriel pharmaceutique.

L'utilisation d'un équipement dédié ou multi-produits est un facteur très important dans le choix d'une procédure de nettoyage.

Une procédure de nettoyage décrit les points clefs suivants :

- Buts et objectifs.
- Responsabilités de tout personnel.
- Niveau de la propreté à atteindre.
- Identification des éléments concernés.
- Agents de nettoyage utilisés et les conditions d'emploi.
- Matériel de nettoyage.
- Les limites des temps critiques et les conditions de stockage des équipements nettoyés.
- Mode et type de nettoyage suivi (manuel, semi-automatique, automatique).
- Fréquence de nettoyage.
- Contrôle et vérification des équipements nettoyés.
- Maîtrise de changements.

L'équipe de validation de nettoyage doit s'assurer, que les procédures de nettoyage sont mises à la disposition des opérateurs et que le nettoyage de chaque équipement ou système est réalisé en respectant strictement les instructions écrites dans la procédure de nettoyage.

6. VALIDATION DES METHODES ANALYTIQUES [26]

La méthode d'analyse est la manière dont une analyse est réalisée. Chaque étape doit être décrite en détail. Il faut décrire notamment, et non exclusivement, la préparation de l'échantillon, de l'étalon de référence et des réactifs, l'utilisation des appareils, la production de la courbe d'étalonnage, l'application des formules de calcul,...

Les méthodes d'analyse utilisées doivent faire l'objet d'une validation et doivent être validées avant le début de la validation de nettoyage.

L'objectif de la validation des méthodes d'analyse est de démontrer qu'elles conviennent aux usages auxquels on les destine. On estime alors que le but de la validation de ces méthodes est de fiabiliser les résultats d'analyse.

En général, la validation des méthodes d'analyse porte sur les caractéristiques suivantes.

- Exactitude.
- Précision : Répétabilité et précision intermédiaire.
- Spécificité.
- Limite de détection.
- Limite de quantification ou de dosage.
- Linéarité.
- Domaine d'utilisation.

Les caractéristiques les plus importantes à considérer selon le type de la méthode d'analyse à valider sont énumérées dans le tableau suivant :

Type d'analyse	Identification	Impuretés		Dosage : - Dissolution - Teneur / Activité
		Quantification	Teneur limite	
Caractéristiques				
Exactitude	-	+	-	+
Précision :	-	+	-	+
- Répétabilité	-	+	-	+
- Précision intermédiaire	-	+ (1)	-	+ (1)
Spécificité (2)	+	+	+	+
Limite de détection	-	- (3)	+	-
Limite de quantification	-	+	-	-
Linéarité	-	+	-	+
Domaine d'utilisation	-	+	-	+

Tableau 3 : Validation des méthodes d'analyse

(-) : Caractéristique n'est pas évaluée.

(+) : Caractéristique évaluée.

(1) : Si la reproductibilité est évaluée, il n'est pas nécessaire de déterminer la précision intermédiaire.

(2) : Si la méthode est suffisamment spécifique, cette déficience peut être compensée par la spécificité d'une ou de plusieurs autres épreuves complémentaires auxquelles l'échantillon est soumise.

(3) : Parfois nécessaire.

L'annexe 2 décrit la méthodologie générale pour contrôler les caractéristiques de méthodes d'analyse utilisées.

III. STRATEGIE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

La stratégie doit être adoptée en conformité avec le type des produits fabriqués et équipements utilisés au cours de procédé de fabrication, c'est pourquoi que chaque site industriel pharmaceutique adopte sa propre stratégie de validation de nettoyage.

La stratégie de validation de nettoyage inclut le protocole de validation qui décrit les méthodes de prélèvement et les limites analytiques validées pour s'assurer que les résidus sont sous les limites prédéfinies.

1. MATRICE EQUIPEMENT(S) / PRODUIT(S)

La stratégie de validation de nettoyage de tous les équipements multi-produits dans un site pharmaceutique demande une approche complexe, longue et coûteuse.

Afin de minimiser la quantité de validation nécessaire, une méthode de groupage (des produits ou équipements) est souvent nécessaire surtout quand un nombre important des produits est fabriqué au sein de plusieurs équipements. Il est possible de regrouper par famille les produits passant dans un même équipement, on ne validera alors que le ou les « pire cas » de la famille de produit pour un équipement donné.

La constitution des matrices croisant les produits fabriqués et les équipements est réalisée.

1.1. CHOIX DE PRODUIT PIRE DES CAS OU « WORST CASE »

Lors de la validation de nettoyage, l'intérêt de déterminer un produit « worst case » ou un pire des cas est de réduire le nombre d'essai à mettre en œuvre pour valider le nettoyage d'un équipement après la fabrication de chaque produit du site pharmaceutique.

On doit préciser les caractéristiques de tout produit fabriqué au sein de l'établissement pharmaceutique : voie d'administration, nature de principe actif, solubilité, toxicité, dose thérapeutique, fréquence de fabrication, taille de lot,...

Le type de fabrication de chaque produit concerné par la validation de nettoyage doit être clairement défini : fabrication stérile, fabrication non stérile, fabrication des formes sèches, formes liquides, pâteuses, ou semi-solides,...

On doit établir une liste de produits fabriqués par famille, et on choisit un représentant possédant les caractéristiques les plus défavorables : produit pire des cas ou « worst case ».

Pour établir un regroupement et identifier un produit pire des cas en terme de nettoyabilité, il faut que l'ensemble des produits fabriqués sur le même équipement soit nettoyé selon la même procédure de nettoyage. S'il existe différentes procédures de nettoyage, le groupage n'est pas possible.

Les produits les moins critiques que le produit pire des cas fabriqués sur le même équipement et nettoyés selon la même procédure de nettoyage sont considérés comme validés.

La stratégie de regroupement permet de classer dans la même famille, les produits ayant les formulations et les caractéristiques physico-chimiques très proches ou analogues.

On établit les critères de regroupement des produits en se basant sur les caractéristiques communes et les similarités, telles que :

- Voie d'administration : orale, parentérale,...
- Forme : comprimé, liquide, crème,...
- Equipements requis de fabrication et / ou de conditionnement.
- Méthode de nettoyage : nettoyage manuel, semi-automatique, automatique.

Une fois que l'on a effectué un regroupement logique et scientifique, il faut mettre en place le scénario représentant le pire des cas.

La sélection d'un produit pire des cas est basée sur les paramètres suivants : [27]

- **Solubilité des principes actifs** : l'évaluation de ce critère doit être effectuée sur la base de la solubilité des substances dans les solvants utilisés pour le nettoyage.

Le produit avec des composants actifs peu solubles pourrait être choisi comme produit « worst case ».

- **Difficulté de nettoyage** (d'après l'expérience des opérateurs) : un critère qui peut être utilisé est l'expérience de la production en ce qui concerne la façon dont une substance est

difficile à nettoyer. On fait des entretiens avec les opérateurs et les superviseurs. Une fiche normalisée de questions pourrait être utilisée dans laquelle les réponses sont notées.

Les substances difficiles à nettoyer sont identifiées. La difficulté de nettoyage pourrait être évaluée en fonction de trois catégories proposées ci-après :

- Catégorie 1 : nettoyage facile.

- Catégorie 2 : nettoyage moyen.

- Catégorie 3 : nettoyage difficile.

- **Toxicité du principe actif** : une classification de substances produites en fonction de leur toxicité (en se basant sur la DL_{50}) devrait être effectuée.

On prend un produit pire des cas en terme de toxicité celui qui contient des ingrédients toxiques.

- **Dose thérapeutique** : une évaluation de doses thérapeutiques administrées par voie orale ou parentérale doit être établie.

- **Nature de principe actif** (naturel ou synthétique) : les principes actifs peuvent être à l'origine d'une prolifération microbienne si les zones critiques difficilement accessibles de l'équipement ne sont pas nettoyées.

- **Détection en analyse** : le produit ayant une bonne limite de détection est considéré un « worst case ».

En résumé, les trois critères principaux pour pouvoir effectuer un groupage, en prenant en compte les facteurs de sélection précédents, sont :

- Les procédures de nettoyage doivent être identiques.
- Les produits doivent être fabriqués sur le même équipement.
- Les produits doivent être de même forme pharmaceutique (comprimés, liquides, crèmes,...).

Remarque : Dans certains cas, on peut considérer deux produits pires des cas, le premier est un pire des cas en terme de nettoyabilité et le second en terme de la solubilité.

1.2. REGROUPEMENT DE MATERIEL « SIMILARITE »

On procède à une identification de tous les équipements concernés par la validation de nettoyage, on détermine la surface totale de contact de chaque équipement avec les produits fabriqués. [22]

On identifie les points critiques de chaque équipement. On regroupe, comme le cas des produits, les équipements par famille en cas de similitude.

On dit que deux équipements sont « identiques » s'ils sont construits par les mêmes matériaux et possèdent les mêmes caractéristiques (volume, taille, géométrie,...).

On dit que deux équipements sont « similaires » s'ils sont construits par les mêmes matériaux mais possèdent des caractéristiques différentes.

Pour justifier que les équipements sont « identiques » ou « similaires », il faut apporter les rapports de la qualification d'installation et la qualification opérationnelle.

Parfois, il apparaît souhaitable de ne pas effectuer un regroupement de matériel d'où la nécessité de valider séparément tous les équipements introduits dans la production.

Les critères de regroupement des équipements peuvent être basés sur les caractéristiques suivantes :

- Accessibilité.
- Complexité des équipements.
- Mode de fonctionnement.
- Facilité de désassemblage.
- Points critiques (présence des endroits difficiles à nettoyer).
- Méthodes (nettoyage manuel, semi-automatique, automatique) et paramètres de nettoyage (température, pression du procédé,...) communs.
- Taille de l'équipement.

Deux mélangeurs ne pourront pas être regroupés ensemble si l'un est utilisé pour mélanger les suspensions et l'autre la pommade.

Lorsqu'un regroupement des équipements a été effectué, la validation de nettoyage d'un élément du groupe (l'équipement représentatif de l'ensemble) entraîne celle de l'ensemble des éléments de ce groupe.

1.3. AVANTAGES ET LIMITES DE LA METHODE DE GROUPAGE [28]

Les avantages de la méthode de groupage sont nombreux, mais les plus importants sont cités ci-dessous :

- Harmoniser les procédures de nettoyage.
- Gagner du temps et d'argent.
- Nombre d'essai réduit, seuls les produits pires des cas sont suivis.
- Possibilité de ne pas revalider l'équipement si un nouveau produit est introduit dans le procédé et si celui-ci n'est pas un « worst case ».
- Mieux connaître le procédé d'un site pharmaceutique : la méthode de groupage oblige à faire un état des locaux minutieux.
- Diminution du nombre de méthodes analytiques à valider.

Comme toute méthode, le regroupement des produits ou des équipements présentent des limites en raison de :

- Difficulté à grouper le matériel.
- Faire un sur-nettoyage dans certain cas.
- Revalidation si un nouveau produit pire des cas est introduit.
- Solidité du raisonnement.

2. SELECTION DES CONTAMINANTS À RECHERCHER

En général, la validation de nettoyage s'adresse aux situations ou aux étapes du procédé où la contamination présente les plus grands risques pour la qualité du produit fabriqué.

Un certain nombre de contaminants peuvent être présents dans les lots suivants fabriqués sur le même équipement.

2.1. CONTAMINANTS CHIMIQUES

2.1.1. RESIDUS MEDICAMENTEUX

Ils sont issus de la formulation des médicaments, ils sont présentés par :

- Les résidus de principe actif et/ou excipient du produit précédent.
- Les résidus des produits de dégradation ou de neutralisation du produit fabriqué.
- Les résidus de substance chimique ajoutée par erreur dans les médicaments au cours de production.
- Conservateurs et anti-oxydants entrant dans la formule de produit précédemment fabriqué.

Une erreur fréquente au cours des programmes de validation de nettoyage consiste à ne s'intéresser qu'aux produits dont le volume fabriqué est le plus important ou aux produits les plus commercialisés. Il ne faut pas perdre de vue qu'un produit plus actif ou plus difficile à nettoyer même fabriqué en petit volume, constitue un gros risque de contamination croisée. Il est donc nécessaire lors de la mise en place de la stratégie de la validation, d'étudier tous les points susceptibles de se trouver dans l'environnement de fabrication.

2.1.2. RESIDUS ISSUS DES MOYENS DE NETTOYAGE

- **Résidus chimiques issus du matériel de nettoyage** : le matériel de nettoyage (éponge, chiffon,...) doit être qualifié afin de démontrer l'absence de re-largage de contaminant issu de matériel de nettoyage.
- **Eau de rinçage** peut favoriser la prolifération microbienne si elle n'est pas totalement éliminée de la surface de l'équipement.
- **Résidus de détergent et/ou désinfectant** : la recherche d'éventuelle trace de détergent est encore souvent ignorée lors de la validation de nettoyage bien que celle-ci soit une exigence de la FDA. [29]. Le point le plus problématique est que la composition des détergents utilisés soit brevetée, donc les données inaccessibles. Il

est alors extrêmement difficile d'obtenir leur composition afin de déterminer quels composants pourraient induire une contamination.

Les études toxicologiques sont parfois disponibles auprès de fabricant. Celui-ci peut alors fournir des données concernant une éventuelle toxicité. A défaut, il faudra considérer le produit comme nocif.

- **Lubrifiants, substances chimiques re-larguées par l'équipement** : éclats de verre, peinture, métaux,...
- **Produits chimiques** générés par les produits de maintenance des équipements.

2.2. CONTAMINANTS BIOLOGIQUES

La recherche des contaminants microbiologiques au cours d'une étude de validation de nettoyage doit être une exigence pour les produits stériles et parentéraux.

Les germes pathogènes recherchés au cours d'une validation de nettoyage des équipements de production sont :

- Bactéries : Escherichia Coli, Bacillus, Staphylocoques, Micrococcus, Salmonelles, Pseudomonas aeruginosa...
- Champignons : Aspergillus, Mucor, Pénicillium,...
- Levures : Candida.
- Virus.

La contamination microbiologique est appréciée selon les cas par le dénombrement des germes totaux et / ou des germes spécifiés.

2.3 CONTAMINANTS PARTICULAIRES

En fonction de la nature des particules rencontrées, on trouve : les minéraux, les cendres végétaux, les fibres de textiles (blouses, vêtements,...), les fragments d'insectes morts,...

Au cours de la validation de nettoyage des équipements de production, on doit spécifier la nature des contaminants particuliers à rechercher.

La contamination particulière est évaluée par le nombre, la taille et la nature des particules.

La recherche de tous les contaminants ne peut être réalisée pour des raisons de coût des méthodes analytiques, de temps,...

3. CRITICITE DU MATERIEL

Une connaissance parfaite de la géométrie de chaque équipement utilisé permet non seulement d'optimiser le nettoyage, mais également de réduire le nombre de prélèvements à effectuer à partir de zones critiques difficilement nettoyables.

Tout comme pour la détermination d'un pire des cas en terme de nettoyabilité d'un produit, il est possible de déterminer dans un équipement les zones critiques en terme d'accumulation de produit et difficulté de nettoyage.

Les points critiques de chaque équipement peuvent être traités séparément car une petite quantité de contamination retenue par ces zones pourrait contribuer de façon significative aux impuretés de la dose unitaire du produit suivant. Une cartographie de la contamination résiduelle d'un équipement doit être établie surtout lorsqu'on effectue le prélèvement par écouvillonnage.

En effet, les zones où s'accumule le produit en fin de production ne sont pas forcément les plus difficiles à nettoyer et les zones de faible accumulation ne sont pas fortement nettoyées efficacement. [4]

On établit **une criticité globale** en considérant l'accumulation du produit et la difficulté de nettoyage. Cette stratégie consiste par la suite à échantillonner uniquement les zones les plus critiques. Si ces zones sont nettoyées de manière efficace, cela veut dire qu'elles sont visuellement propres et que la quantité résiduelle après le nettoyage est inférieure aux limites préétablies, on déduit alors que toutes les zones moins critiques ont été efficacement nettoyées.

La réalisation de telle étude de criticité s'effectue conjointement avec les opérateurs et peut être résumée en trois principales étapes :

- Découpage de l'équipement en zones et éléments.
- Définition de la criticité au point de vue accumulation de produit et difficulté de nettoyage.
- Calcul de la criticité globale.

Pour chaque équipement de production, un classement prenant en compte la difficulté de nettoyage des éléments et présence des zones d'accumulation de produit est effectué :

Niveau Classement	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
Classement de la difficulté de nettoyage	Il existe des jointes, coudes, angles, volume mort. Partie non immergée	Il n'existe pas de jointes, coudes, angles, volume mort, immersion partielle et partie non immergées accessible. Ou Il existe des jointes, coudes, angles, volume mort, immersion complète.	Il n'existe pas de jointes, coudes, angles, volume mort. Immersion complète.
Classement des zones d'accumulation de produit	Accumulation très importante de produit	Accumulation importante de produit	Faible accumulation de produit

Tableau 4 : Classement des équipements de production

On constate que la criticité des zones d'un équipement est déterminée en suivant la matrice suivante :

Accumulation de produit

←

		Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	
Difficulté de nettoyage	↑	Niveau 1	1	2	3
	Niveau 2	2	4	6	
	Niveau 3	3	6	9	

Tableau 5 : Détermination de la criticité globale des équipements de production

Plus le niveau est bas, plus la zone est critique.

Pour les points critiques de niveau 1 et 2, la procédure de nettoyage devra impérativement décrire un mode de nettoyage spécifique de ces points critiques. Pour évaluer ces zones, on quantifie les quantités résiduelles de produit après le nettoyage de routine afin de démontrer son efficacité par un contrôle visuel.

Pour les points critiques de niveau 3 et 4, la validation de nettoyage vérifie l'efficacité de nettoyage en contrôlant les quantités résiduelles de produit après nettoyage.

Pour les points critiques de niveau 6 et 9, un contrôle visuel est suffisant pour contrôler l'efficacité de nettoyage.

Après avoir identifier le produit « pire cas » sur lequel va s'effectuer la validation ainsi que les zones critiques de l'équipement à échantillonner, il convient alors de déterminer les méthodes d'échantillonnage existantes.

4. PLAN D'ECHANTILLONNAGE

Si la détermination ou le choix de produit ou d'équipement « worst case » est une étape clef dans le cadre de la validation de nettoyage dans un site pharmaceutique, le choix d'une bonne méthode d'échantillonnage puis d'analyse conditionne la réussite de cette validation.

Il existe deux grands types d'échantillonnage jugés acceptables :

- Echantillonnage direct de la surface : swab test (essuyage, écouvillonnage, contact).
- Echantillonnage indirect : récupération des eaux de rinçage (aspersion).

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.

Le choix de la méthode d'échantillonnage est directement conditionné par :

- la facilité de sa mise en œuvre.
- la surface à tester.
- le type de contaminant à rechercher.
- le rendement de récupération obtenu.
- le coût de prélèvement par analyse.

4.1. ECHANTILLONNAGE DIRECT DES SURFACES

Cette méthode est encore connue sous le nom de « swab sampling » ou « swabing ».

Le prélèvement direct de surface s'applique à tous les types de surface et à tous les équipements de production.

Le swab peut être de différentes natures : un écouvillon, une compresse tissée ou non tissée, une empreinte de gélose ou un morceau de tissu (ou autre support) imprégné d'un solvant.

Il faut choisir le matériel d'échantillonnage de façon que ses matières extractibles ne soient pas interférées avec les résidus recherchés.

Le matériel de prélèvement (swab) doit répondre aux critères suivants :

- Etre compatible avec la surface à prélever ainsi que le contaminant.
- Ne pas entraîner la dégradation du contaminant.
- Avoir un bon rendement de récupération.

La méthode d'écouvillonnage n'est pas facile à standardiser à cause de :

- Force de frottement au cours de prélèvement n'est pas constante.
- La redéposition du contaminant prélevé est possible.
- Geste et vitesse d'exécution sont peu reproductibles.

La technique d'utilisation d'un swab doit faire l'objet d'un protocole et d'une formation aux personnes préleveurs.

La méthode par contact est plus facile à standardiser car le temps de contact et la force d'application sont prédéterminés.

Généralement, un seul swab peut être utilisé pour un site de prélèvement donné. [30]

Si la récupération des résidus avec un seul swab est faible, on utilise deux swabs par site de prélèvement pour améliorer le taux de recouvrement.

On humidifie chaque swab par une quantité suffisante de solvant (eau, solvant aqueux, solvant organique,...) de préférence volatil, pour ne pas être une source de contamination.

Le solvant utilisé pour l'extraction du contaminant doit être adéquat et d'utilisation facile. Le solvant est choisi en considérant plusieurs facteurs tels que :

- Nature de contaminant recherché (contaminant biologique, chimique, particulaire).
- Absence d'agressivité vis-à-vis de la surface à échantillonner.
- La non dégradation du produit solubilisé.
- La disponibilité de solvant.
- La non toxicité.

- La solubilité du contaminant recherché.
- La comptabilité avec le contaminant recherché.

Les résidus qui sont « bien séchés » ou sont insolubles peuvent être échantillonnés par élimination physique.

Les surfaces échantillonnées sont choisies de manière à se déplacer dans les conditions les plus défavorables (surfaces difficiles à nettoyer, grand nombre de points critiques difficilement accessibles par le nettoyage).

La zone à échantillonner doit être parfaitement définie et délimitée.

La surface de prélèvement doit être minimale mais suffisante pour que la quantité des contaminants soit détectée et donc quantifiée par la méthode analytique choisie.

Chaque site industriel pharmaceutique détermine la surface de prélèvement qui lui est convenable.

Mais, généralement on considère une surface standard de prélèvement de 25 cm² délimitée par un gabarit convenable.

Les résultats obtenus sont ensuite rapportés à toute la surface de l'équipement.

La surface à tester est frottée deux fois par le même swab comme indiqué ci-dessous :

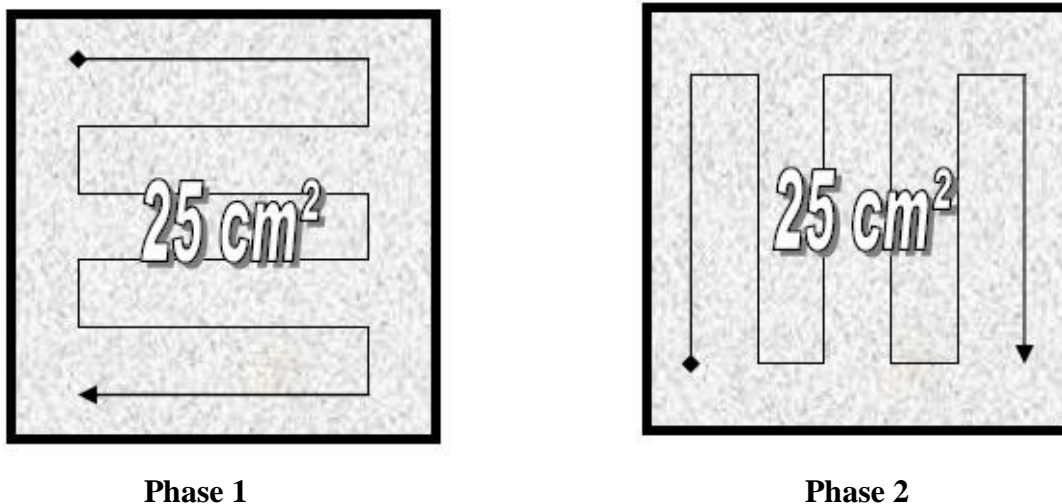


Figure 10 : Technique d'essuyage au swab

Le deuxième prélèvement par le second swab est effectué de la même façon que la précédente.

Après prélèvement, les surfaces sont nettoyées par l'alcool puis selon la procédure de nettoyage mise en œuvre.

Les deux swabs sont réunis dans la même fiole contenant un solvant de dilution approprié.

Le support de prélèvement est transporté au laboratoire d'analyse le plus rapidement possible.

Il est nécessaire de conserver le support de prélèvement dans des conditions stables prédéterminées afin de limiter la contamination et la dégradation du contaminant échantillonné.

Le support de prélèvement peut se conserver au frais ou à l'abri de la lumière pour les contaminants photosensibles.

Un traitement spécifique du prélèvement est souvent nécessaire avant d'être analysé tel que l'extraction, la filtration, la concentration,...

Si on suppose une répartition homogène des salissures sur toute la surface de l'équipement, une valeur recommandée peut être fixée pour la teneur en écouvillon.

Connaissant la surface totale de l'équipement, ainsi que la quantité maximale résiduelle tolérée justifiée par le calcul du MACO, sera détaillé plus loin, on détermine la quantité maximale résiduelle admissible par unité de surface. [27]

$$\text{Limite tolérée par unité de surface (g / cm}^2\text{)} = \frac{\text{Quantité maximale admissible (ppm)} \times \text{Taille de lot suivant } \times 10^6 \text{ (g)}}{\text{Surface de l'équipement (cm}^2\text{)}}$$

Ainsi, connaissant la surface échantillonnée, ainsi que la quantité résiduelle après analyse, il est possible de comparer les résultats :

$$\frac{\text{Quantité résiduelle}}{\text{Surface échantillonnée}} < \text{Limite tolérée}$$

4.2. ECHANTILLONNAGE INDIRECT DES SURFACES

Elle consiste à récupérer une quantité déterminée de solvant nécessaire au rinçage de l'équipement (le plus souvent l'eau) afin d'extraire des contaminants résiduels.

Le solvant doit être choisi en fonction de la solubilité du produit recherché et doit posséder les mêmes propriétés que celui utilisé pour la méthode d'essuyage.

Cette méthode est appelée également « rince sampling ».

Deux types de prélèvement des eaux de rinçage peuvent être mis en place :

- Récupération de solvant de rinçage final de nettoyage (utilisé si les résidus recherchés provoquent une contamination importante du lot suivant).
- Solvant récupéré après la phase de rinçage final de nettoyage.

Le solvant de prélèvement peut être de l'eau, un solvant aqueux ou organique. Parfois, il demeure nécessaire de mélanger deux solvants dans lesquels le contaminant est très soluble mais le mélange doit être compatible avec la surface à échantillonner.

On doit s'assurer du contact entre toute la surface à échantillonner et le solvant de rinçage.

Si le composé est insoluble dans le solvant de rinçage, on prélève des échantillons à différents niveaux du récipient contenant le solvant récupéré afin d'estimer la quantité totale des résidus dans toute la surface de l'équipement.

Avant de procéder à une analyse de l'échantillon, une évaporation de solvant ou extraction de l'échantillon peuvent parfois s'avérer nécessaire.

Les solvants de rinçage sont conservés dans des conditions prédéterminées dans le protocole de validation (au frais ou à l'abri de la lumière) en attendant l'analyse.

Les échantillons de rinçage permettent d'échantillonner une grande surface de même que des systèmes inaccessibles ou des systèmes qui ne peuvent être démontés de routine (tuyauterie, condenseurs, joints d'étanchéité,...).

Cette technique donnera probablement la meilleure image de la quantité des résidus dans l'équipement.

Il est nécessaire de connaître la surface totale de l'équipement et le volume de solvant de rinçage par unité de surface.

Si on suppose que les salissures sont réparties de manière homogène sur la surface de l'équipement, une proportionnalité entre cette surface et la quantité de produit restant après le nettoyage est établie. Le volume de solvant de rinçage est proportionnel à la surface nettoyée, la quantité de produit est par conséquent proportionnelle au volume de solvant de rinçage.

Les techniques de prélèvement les plus utilisées : trempage ou rinçage des pièces de l'équipement dans un volume déterminé de solvant, ou par remplissage de l'équipement (on circule le solvant pendant un temps largement suffisant pour permettre la dissolution de tous les résidus présents à la surface de l'équipement).

La quantité des résidus est très faible par rapport au solvant de rinçage, il faut alors vérifier que les concentrations de la solution ne sont pas inférieures à la limite de détection de la méthode analytique appliquée.

Pour préciser exactement le volume de solvant de rinçage, on utilise un pulvérisateur ou on récupère l'ensemble du solvant de rinçage dans un récipient gradué avant d'être analysé.

La limite tolérée des résidus chimiques par unité de volume est donnée par la formule suivante :

$$\text{Limite tolérée par unité de surface (g / cm}^2\text{)} = \frac{\text{Quantité maximale admissible (ppm)} \times \text{Taille de lot suivant (g)} \times 10^6}{\text{Surface de l'équipement (cm}^2\text{)}}$$

Une fois déterminer la concentration de l'échantillon dans un volume de solvant utilisé pour l'échantillonnage par une méthode analytique appropriée, on compare les résultats :

Concentration d'échantillon < Limite tolérée

Remarque : On ne récupère pas seulement les dernières eaux de rinçage mais tout le volume de solvant utilisé lors de toutes les étapes de nettoyage de l'équipement, car une quantité importante de résidus peut être éliminée lors du premier rinçage.

4.3. METHODE DE PRELEVEMENT PAR LE PLACEBO [28]

On fabrique un lot de produit exempt de principes actifs dans les mêmes conditions et les mêmes équipements, nettoyés selon la même procédure de nettoyage que le produit « worst case », et on recherche les traces de contaminants résiduels dans ce lot.

La préparation des échantillons sera similaire à celle des analyses de routine.

Il faut utiliser cette méthode de concert avec des échantillons de rinçage et / ou d'écouvillonnage, cette méthode n'est pas retenue en raison de son coût élevé.

On peut prendre seulement l'eau comme placebo pour les injectables aqueux ou pour les produits liquides : eau pour préparation injectable pour les liquides stériles et l'eau déminéralisée pour les liquides non stériles.

La facilité de fabrication du lot placebo et l'affinité des contaminants recherchés pour le placebo doivent être établies.

Cette méthode de prélèvement est bien adaptée pour une fabrication séparée en différentes étapes réalisées en continu, si le lot placebo est fabriqué suivant l'ensemble de ces étapes, il aura forcément exposé à toutes les sources de contamination possibles.

Des échantillons sont prélevés après chaque étape majeure de fabrication, seul l'échantillon prélevé après l'étape finale a besoin d'être analysé. Si cet échantillon n'atteint pas les critères d'acceptation, les autres échantillons sont alors analysés pour identifier la source de la contamination.

Il n'existe pas de règles strictes directement applicables à la production pharmaceutique pour le choix de la méthode d'échantillonnage.

Quelque soit la méthode de prélèvement choisie, les points et le nombre de prélèvement doivent être définis avec le souci d'intégrer les conditions les plus défavorables.

La méthode de prélèvement, lors d'un travail de validation de nettoyage, sera donc choisie au sein même de laboratoire après concertation des responsables de différents secteurs concernés en fonction des contaminants recherchés, de la configuration de l'équipement, de la surface totale de l'équipement et du rendement de récupération.

Le choix de la méthode de prélèvement, pour la recherche des contaminants résiduels, reste au libre arbitre de l'industriel qui devra considérer l'ensemble de ces facteurs à chaque fois qu'une validation de nettoyage est entreprise.

Dans tous les cas, le rendement de prélèvement doit être déterminé. On doit vérifier que sa valeur est suffisante pour pouvoir exploiter la méthode de prélèvement.

Sa détermination est une obligation exigée par la FDA qui considère qu'aucun résultat n'est significatif si ce taux n'est pas déterminé. [27]

4.4. TAUX DE RECOUVREMENT

L'évaluation du taux de recouvrement est une étape obligatoire dont le résultat sera utilisé pour les calculs de la quantité de contaminants résiduels.

Sa détermination permet de connaître avec précision la quantité de produit récupérée pour les méthodes d'échantillonnage décrites précédemment (prélèvement direct de surface et récupération des eaux de rinçage). [30]

Le taux de récupération doit être établi pour chaque produit « worst case », selon une méthode appropriée.

La méthode servant au calcul de ce taux consiste à déposer une quantité connue d'un produit de référence identifié comme produit pire des cas, sur une surface identique à celle de l'équipement faisant l'objet de la validation de nettoyage (c'est-à-dire qu'on doit se placer dans les conditions aussi proches que possible des conditions normales de prélèvement).

On applique la même technique d'échantillonnage (même type de swab, même volume de solvant de rinçage récupéré,...). L'échantillon récupéré est analysé selon la même méthode d'analyse choisie.

Le taux de recouvrement est calculé selon la relation suivante :

$$\text{Taux de recouvrement} = \frac{\text{Quantité mesurée}}{\text{Quantité déposée}} \times 100$$

Le taux de recouvrement est le produit de deux rendements :

$$\text{Taux de recouvrement} = \text{Rendement de récupération} \times \text{Rendement analytique}$$

Le rendement de récupération est le rapport entre la quantité récupérée et la quantité déposée. Le rendement analytique est le rapport entre la quantité recueillie (introduite dans l'appareil) et la quantité mesurée.

Si la méthode d'échantillonnage par swab est la méthode de prélèvement choisie, le taux de recouvrement sera calculé selon la relation suivante :

$$\text{Taux de recouvrement} = \text{Rendement de récupération} \times \text{Rendement analytique} \times \text{Rendement de désorption}$$

Les rendements de récupération et analytique sont calculés selon la même formule que précédemment. Le rendement de désorption est le rapport entre la quantité de produit recueillie par swab et la quantité introduite dans l'appareil de mesure.

Pour valider la méthode d'échantillonnage, le taux de recouvrement, selon la FDA, doit être supérieur à 50%.

Le taux de recouvrement inférieur à 50% doit remettre en cause la technique d'échantillonnage.

4.5. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE CHAQUE METHODE DE PRELEVEMENT [28]

	Avantages	Inconvénients
Prélèvement direct de surface (swab, count tact)	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode préférée par les BPF et préconisée par la FDA. - Adapté à des équipements variés. - Etablissement d'une cartographie de la contamination résiduelle. - Action mécanique est apportée par l'opérateur (coût bas). - Contact direct avec la surface à tester. - Prélèvement des zones critiques non accessibles. - Méthode peu coûteuse. - Les résultats de quelques points de prélèvement peuvent être extrapolés à la surface totale de l'équipement. - Dénombrement direct des germes apporté à la surface de la boîte count tact. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité de valider la méthode de prélèvement. - Dépend du plan d'échantillonnage. - Difficulté de déterminer le rendement de prélèvement. - L'obligation d'avoir une surface plane pour le prélèvement par la gélose count tact. - Interférences possibles entre le matériel de prélèvement et la surface à échantillonner. - Difficulté de calculer la surface de l'équipement à configuration male connue. - Méthode difficile à standardiser : force de frottement, durée de contact entre la surface et le support se diffèrent d'un opérateur à l'autre. - Support de prélèvement peut re-larguer la surface à tester.
Prélèvement indirect de surface (solvants de rinçage)	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode acceptée par la FDA. - Facile à mettre en œuvre (méthode pratique). - Echantillonner une surface plus large. - Prélèvement des contaminants présents à petite quantité. - Méthode plus représentative de la propreté de l'ensemble des équipements. - Echantillonner des zones non accessibles par la méthode de swab (recoins difficiles à atteindre qui ne peuvent pas être démontés). - Extraction des contaminants résiduels est totale (si respect du temps de contact et la condition de solubilisation du contaminant dans le solvant de rinçage). 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode adaptée par les BPF sous conditions. - rendement de prélèvement n'est pas déterminé avec précision. - Coût élevé si autre solvant que l'eau. - Faible action mécanique. - Configuration complexe de certain équipement. - Non applicable pour les équipements électriques ou les équipements ne pouvant pas complètement rincés (presse à comprimer, séchoir à lit d'air fluidisé).
Placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Facile à réaliser. - Bonne stimulation des conditions réelles de fabrication. - Estimation directe de la contamination engendrée par l'ensemble des étapes de fabrication. - Réduction du nombre d'analyse. - Applicable à l'ensemble des équipements de production. 	<ul style="list-style-type: none"> - Coût élevé. - Dilution importante des contaminants (méthode analytique difficile à valider). - Pas applicable pour les formes solides (comprimés, granulés,...). - Difficulté de mise au point du placebo de certaines formes galéniques. - impossibilité d'établir une cartographie de la contamination résiduelle.

Tableau 6 : Avantages et inconvénients des méthodes de prélèvement

5. CRITERES D'ACCEPTATION

Comme nous l'avons vu dans la partie de nettoyage, la courbe d'élimination des salissures est une courbe exponentielle. Un nettoyage parfait n'est atteint qu'au bout d'un temps infini. En conséquence, le nettoyage n'est jamais parfait, et il demeure une certaine quantité résiduelle à la fin de tout nettoyage.

Dans la fabrication des produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux, il faut fixer des niveaux d'acceptation pour les résidus potentiels tels que les principes actifs, les excipients, les produits de dégradation, les agents de nettoyage, la charge microbienne et les endotoxines.

La limite d'acceptation est la quantité maximale des contaminants spécifiés tolérée ou acceptable pouvant être rapportée à la surface de l'équipement ou à la dose de produit de lot suivant.

La détermination des critères d'acceptation ou encore la quantité maximale admissible après le nettoyage est l'une des étapes les plus critiques de la mise en place d'une stratégie de validation.

Au-dessous de la limite préétablie, la contamination est considérée comme non significative. Dans ce cas on considère l'équipement comme étant « propre ».

Au-dessus de la limite d'acceptation, la contamination résiduelle est considérée comme significative. Dans ce cas, l'équipement est mal nettoyé et donc « non propre ».

Les raisons invoquées par le fabricant pour choisir les limites des résidus doivent être logiques et tenir compte des produits en cause et de leurs doses thérapeutiques.

Les limites doivent être pratiques, accessibles et vérifiables.

Quelque soit le contaminant recherché, les paramètres liés à l'équipement (surface en contact direct avec le produit, points critiques, capacité,...), au lot suivant (taille de lot, dose journalière thérapeutique,...), au facteur de sécurité, au facteur de récupération des résidus par la méthode de prélèvement prédéterminée doivent être établis.

Les limites d'acceptation doivent être inférieures au seuil de détection des meilleures méthodes analytiques existantes.

Il n'y a pas si longtemps, la limite de détection des méthodes analytiques était de 10 ppm pour certaine technique. A l'heure actuelle, on peut atteindre une limite de 1 ppb voir 1 ppt avec les techniques les plus pointues. Ces équipements sont chers non couramment admis au sein de toute industrie pharmaceutique.

Il n'existe pas des exigences réglementaires pour le calcul des critères d'acceptation de propreté des équipements de production : chaque site industriel pharmaceutique fixe et justifie les critères d'acceptation étant les mieux appropriés à son activité.

5.1. CRITERES D'ACCEPTATION DES CONTAMINANTS CHIMIQUES

Il est préférable qu'aucun résidu de contaminants chimiques (principes actifs, excipients, produits de dégradation, agents de nettoyage,...) ne soit présent dans le produit fabriqué.

Des limites d'acceptation doivent être déterminées afin d'évaluer les risques de contamination croisée des médicaments produits dans le même équipement.

5.1.1. RESIDUS MEDICAMENTEUX

Le calcul des critères d'acceptation tient en compte de l'activité de chaque produit, la taille de lots fabriqués (nombre d'unité par lot, la plus faible dosage unitaire fabriqué,...), le dosage maximal du produit, la surface de l'équipement commune aux différents produits fabriqués sur la même chaîne de production et plus précisément la surface de chaque pièce de l'équipement entrant en contact avec le produit.

La contamination par des résidus de produit médicamenteux doit répondre à des critères définis, les plus utilisés par les industries pharmaceutiques sont : [29] [31] [32]

- Critère visuel.
- Critère du millième (1/1000 de la dose thérapeutique).
- Critère de 10 ppm.

Les formules déterminant les limites d'acceptation des résidus sont basées sur la sécurité pour le patient afin d'éviter les effets non désirés sur l'organisme récepteur (infections, effets toxicologiques, effets pharmacologiques, allergies,...).

a. Critère visuel

Aucune quantité de résidu ne doit être visible à l'œil nu grâce à un éclairage suffisant sur l'équipement une fois le nettoyage a été effectué.

Les nettoyages doivent se répéter jusqu'à ce que l'aspect visuel du matériel soit exempt de toute sorte de résidus.

Aucun prélèvement ne sera entrepris si la propreté visuelle de l'équipement n'est pas atteinte.

On peut valider une limite de détection visuelle de l'ordre de 1 – 4 µg / cm² sur une surface plate d'acier inoxydable en s'aidant d'une source lumineuse.

b. Critère du millième

Le risque calculé par ce critère est celui de concentrer une dose pharmacologiquement active du produit A dans la prise journalière thérapeutique du produit B (les deux produits sont fabriqués sur le même équipement) que pas plus de 0,1% (facteur de sécurité pour les produits oraux) de la dose thérapeutique normale de produit A (pire des cas) ne peut être présent dans la dose quotidienne maximale du produit B sans la manifestation d'aucun effet nocif pour la santé du patient.

Selon le critère du millième, la quantité du produit A (en mg) tolérée par cm² de surface ne doit pas dépasser la valeur suivante :

$$\text{Quantité tolérée de A par unité de surface (mg / cm}^2\text{)} = \frac{1}{1000} \times \frac{\text{DJT}_A \times \text{NUP}_B}{\text{NPJ}_B \times \text{surface commune entre A et B (cm}^2\text{)}}$$

DJT_A : dose journalière thérapeutique de produit A.

NUP_B : Nombre d'unité de prise de produit B par lot.

NPJ_B : Nombre de prise journalière de produit B.

Plus le produit B est grand en terme d'unités de prise plus la quantité résiduelle de produit A admissible est plus grande.

Plus la surface commune entre A et B est grande plus le risque de contamination est grand et la quantité autorisée de produit A est petite.

d. Critère de 10 ppm

Ce critère signifie qu'on ne doit pas trouver plus de 10 parties de produit A dans un million de parties de produit B, autrement dit on ne doit pas trouver plus de 10 mg de produit A dans 1 Kg de produit B.

La quantité de produit A (en mg) tolérée par cm² de surface ne doit pas dépasser la valeur suivante :

$$\text{Quantité tolérée de A par unité de surface (mg / cm}^2\text{)} = \frac{10 \times \text{Taille de lot B (Kg)}}{\text{Surface de l'équipement commune entre A et B (cm}^2\text{)}}$$

Fourman et Mullen [4] écrivent que la limite à retenir sera toujours la valeur la plus stricte des trois lorsque les méthodes analytiques le permettent.

Cette confirmation mérite d'être discutée.

Comment justifier que le critère le plus restrictif n'a pas été pris en compte lorsque les méthodes de détection ne permettent pas d'atteindre cette valeur ? Peut-on raisonnablement soutenir que le site pharmaceutique ne dispose pas de moyens adaptés pour quantifier une telle limite, alors que la réglementation (FDA) impose de remettre constamment en cause les méthodes analytiques, et donc doit-on se contenter d'une limite plus haute afin de rencontrer la limite de détection et de quantification de la méthode analytique ?

La seconde interrogation que pose la méthode du choix de la valeur stricte des trois est :

Comment justifier la non homogénéité des limites des quantités résiduelles sur l'ensemble des équipements d'un site ? Peut-on de tolérer 2 ppm sur le matériel à l'étape n-1 de la fabrication puis 8 ppm sur le matériel à l'étape n ?

Est-ce que le vrai schéma de fabrication (peut être la fabrication du produit A n'est –elle jamais suivie par celle du produit B) est respectée dans chaque processus de production ?

On remarque l'absence d'application du rendement de récupération de la technique de prélèvement à la formule de calcul des limites acceptables.

Pour résoudre ce problème, la stratégie proposée est d'adopter une politique d'ensemble pour le nettoyage et la validation de nettoyage, en terme de quantité résiduelle.

Le tableau suivant propose un exemple de politique en accordant avec les méthodes de contrôle analytique et les limites de détection et quantification les plus courantes.

Il s'agit en fait de majorer les risques en fonction de la toxicité des principes actifs sur un site multi-produits et ce pour l'ensemble des équipements.

Produits fabriqués	Produits précédents		
	Toxique	Nocif	Non nocif
Toxique	1 ppm	10 ppm	50 ppm
Nocif	1ppm	10 ppm	50 ppm
Non nocif	1ppm	10 ppm	50ppm

Tableau 7 : Critères d'acceptation dans le cadre d'une politique de validation de nettoyage

Si, par exemple, le produit A est considéré comme toxique (en se basant sur la DL_{50}) et que par la suite, le produit B fabriqué est non nocif, la quantité résiduelle tolérée de produit A dans le produit B est de 1 ppm.

Si un produit C, nocif est ensuite fabriqué sur le même équipement, alors la quantité résiduelle admissible sera de 50 ppm.

Ces valeurs doivent être scientifiquement justifiées.

La justification est faite par le calcul du **MACO** (Maximum Allowable Carry Over).

Cette méthode calcule la quantité maximale tolérée d'un produit A dans un produit B sans que l'on puisse observer d'effet pharmacologique de A à la suite de l'administration de B.

Pour calculer MACO, deux cas se figurent :

- **Calcul de MACO en se basant sur la dose thérapeutique quotidienne**, c'est-à-dire que les données thérapeutiques des deux produits sont disponibles : [33] [34]

$$\text{MACO} = \frac{\text{Dt}_{\min A} \times \text{T}_{\min B}}{\text{F} \times \text{DTJ}_B}$$

$\text{Dt}_{\min A}$: dose thérapeutique minimale de produit A.

$\text{T}_{\min B}$: taille de lot minimum de produit B.

F : facteur de sécurité

DTJ_B : dose thérapeutique journalière de produit B (dose maximale prescrite).

Généralement, le facteur de sécurité diffère selon la voie d'administration :

F = 1 / 100 pour la voie cutanée.

F = 1 / 1000 pour la voie orale.

F = 1 / 10000 pour la voie injectable.

Pour avoir le MACO en ppm, on multiplie le MACO, calculé précédemment par 10^6 et on divise par la taille de lot suivant.

- Calcul de MACO en se basant sur les données thérapeutiques de B et toxicologiques de A

Dans le cas où une dose thérapeutique de produit A n'est pas connue (par exemple pour les produits intermédiaires et détergents), les données de toxicité de ce produit doivent être utilisées pour le calcul de MACO.

Il faut d'abord calculer ce qu'on appelle NOEL (No Observable Effect Level) ou DSEO (Dose Sans Effet Observable) ou encore DPPC (Dose Par Prise Calculée).

$$\text{NOEL} = \frac{\text{DL}_{50} \times \text{PMA}}{2000}$$

DL_{50} : dose létale de produit A (mg / Kg).

PMA : poids moyen d'un adulte (70Kg).

MACO peut être calculé en fonction de NOEL.

$$\text{MACO} = \frac{\text{NOEL} \times \text{T}_{\min \text{ B}}}{\text{F} \times \text{DTJ}_{\text{B}}}$$

Le MACO peut parfois être exprimé pour le produit le plus toxique par la formule suivante :

$$\text{MACO} = \frac{\text{DPPC}_{\text{produit plus toxique}} \times \text{T}_{\min}}{\text{F} \times \text{DTJ}_{\max}}$$

e. Exemple de combinaison des critères d'acceptation

Pour étudier un cas de calcul des limites d'acceptation, prenons l'exemple des équipements de fabrication au sein de l'industrie pharmaceutique SERVIER MAROC, on se base sur les trois critères suivants :

- Aucun résidu ne doit être visuel sur l'équipement après son nettoyage (le visuellement propre) : pour la plupart des produits, la fraction active visible est de $4 \mu\text{g} / \text{cm}^2$ c'est-à-dire $100 \mu\text{g}$ par unité de surface de prélèvement (25 cm^2).
- Moins de $1 / 1000^{\text{ème}}$ de la dose unitaire de n'importe quel produit ne doit apparaître dans la dose quotidienne d'un autre produit.
- Moins de 10 ppm de n'importe quel produit ne doivent apparaître dans un autre produit.

Pour effectuer les calculs nécessaires pour établir les limites d'acceptation, on doit tout d'abord apporter les informations suivantes :

- Une liste de tous les produits fabriqués sur l'appareillage.
- Pour chacun de ces produits, il faudra connaître : la taille du lot, le nombre d'unités de prise par lot, le plus faible dosage unitaire fabriqué, la plus forte posologie quotidienne conseillée et la surface de chaque pièce d'équipement entrant en contact direct avec le produit.

Pour une meilleure compréhension du travail effectué, on désignera par produit A, le produit qui vient d'être nettoyé et par le produit B n'importe quel produit susceptible d'être contaminé ultérieurement par des résidus de produit A.

La liste des produits SERVIER MAROC est présentée dans l'annexe 3 (il n'y a que la forme comprimé).

Le tableau 8 expose l'ensemble des données nécessaires pour le calcul des critères d'acceptation que pour cinq produits fabriqués dans cet établissement pharmaceutique en raison de manque d'informations pour les autres produits listés dans l'annexe 3. [35]

	Diamicron 30 mg	Vastarel 35mg	Diamicron 80 mg	Fludex 1,5mg	Stablon
Plus petite dose unitaire	30	70	80	20	25
Posologie maximale (unité / jour)	4	6	4	3	3
Taille de lot (unités / lot)	1870000	500000	625000	1120000	704000
Masse unitaire (mg)	160	205	160	200	170
Masse de lot (Kg / lot)	299	31	104	224	57

Tableau 8 : Calcul des critères d'acceptation des résidus médicamenteux de SERVIER

MAROC

Les équipements communs pour les produits fabriqués sont décrits dans le tableau suivant :

	Surface (cm ²)	Diamicron 30mg	Vastarel 35mg	Diamicron 80mg	Fludex 1,5 mg	Stablon
Mélangeur-Granulateur	12560	X	X	X	X	X
Séchoir à lit d'air fluidisé	16815	X	X	X	X	X
Calibreur rotatif	3650	X	X	X	X	X
Presse à comprimer rotative	12400	X	X	X	X	X
Turbine d'enrobage	17850		X		X	

Tableau 9 : Equipements communs de produits SERVIER MAROC

*** Réponse aux critères d'acceptation préétablis :**

- **Critère du millième** : moins de 1 / 1000 de la dose unitaire de n'importe quel produit ne doit apparaître dans la dose unitaire d'un autre produit.

Supposons que le produit A correspond au Diamicon 30mg (c'est lui qui doit répondre au premier critère), et que Vastarel 35mg correspond au produit B.

Le calcul de la limite du Diamicon 30 mg tolérée pour répondre à ce critère est la relation établie par Fourman et Mullen. [35]

$$\text{Quantité tolérée de A par} = \frac{\text{I} \times \text{L}}{\text{K} \times \text{S}}$$

unité de surface (mg/cm²)

I (1 / 1000^{ème}) : Correspond au plus faible dosage unitaire de produit A affecté d'un facteur de sécurité (1 / 1000) qui va donner une réponse pharmacologique acceptable.

L : Nombre d'unités de prise de produit B par lot.

K : Nombre maximale de prise journalière de produit B.

S : Surface commune de l'équipement aux produits A et B (cm²).

Puisque la surface de prélèvement fixée dans l'établissement pharmaceutique est de 25 cm², on multiplie la relation précédente par 25 cm², alors :

$$\text{Quantité tolérée de A par} = \frac{\text{I} \times \text{L}}{\text{K} \times \text{S}} \times 25$$

unité de surface (mg/cm²)

Supposons que Vastarel 35mg est fabriqué après Diamicron 30 mg, la surface commune aux deux produits, correspond à l'ensemble des surfaces du mélangeur-granulateur, séchoir à lit d'air fluidisé, calibre rotatif et la presse à comprimer c'est-à-dire une surface de 45 425 cm².

La limite obtenue par le calcul, pour le nettoyage de Diamicron 30 mg est de 0,045 mg, soit 45µg par surface de prélèvement si le produit suivant sur le schéma de production est Vastarel 35 mg.

Le même calcul est ensuite effectué pour l'ensemble des combinaisons susceptibles d'être rencontrées c'est-à-dire produit A suivit de produit B (Vastarel 35 mg), puis produit A suivit de produit C (Diamicron 80 mg), puis produit A suivit de produit D (Fludex 1,5 mg) avant de passer au produit B (Vastarel 35mg) suivit de produit A (Diamicron 30 mg),...

La valeur la plus faible correspondra à la limite obtenue répondant au critère d'acceptation du millième.

- **Critère de 10 ppm** c'est-à-dire on ne doit pas trouver plus de 10 mg de produit A dans 1 Kg de produit B.

Pour calculer la limite de produit A (Diamicron 30 mg) tolérée, si le produit B (Vastarel 35mg) est le produit suivant sur le schéma de fabrication, on utilise l'équation suivante donnée par Fourman et Mullen : [35]

$$\text{Quantité tolérée de produit A par unité de surface (mg / cm}^2\text{)} = \frac{\text{R} \times \text{T}}{\text{S}}$$

R : 10 mg de produit A dans un kilogramme de produit B.

T : Taille de lot de produit B (Kg).

S : Surface commune de l'équipement aux produits A et B en cm².

Puisqu'on a effectué des prélèvements sur une surface de 25 cm², on multiplie la relation précédente par 25 :

$$\begin{array}{l} \text{Quantité tolérée de produit A} \\ \text{par unité de surface (mg / cm}^2\text{)} \end{array} = \frac{R \times T}{S} \times 25$$

La limite tolérée obtenue pour le nettoyage du produit A (Diamicron 30 mg) est de 1,64 mg / cm² soit 1640µg par surface de prélèvement si le produit suivant sur le schéma de production est le produit B (Vastarel 35 mg).

Comme pour le premier critère, le même calcul est effectué et la valeur la plus faible correspondra à la limite obtenue pour répondre au deuxième critère quelque soit le cas de figure.

Il faut sélectionner la plus faible des trois valeurs qui ont été retenues pour répondre aux trois critères, c'est cette valeur qui correspondra à la limite d'acceptation du nettoyage soit le produit qui vient d'être fabriqué et celui qui va le suivre.

5.1.2. RESIDUS DES AGENTS DE NETTOYAGE

La plupart des fournisseurs ne donnent pas à l'utilisateur la composition exacte de détergent utilisé ce qu'il est difficile d'entreprendre une recherche des traces de constituants.

Le nombre des constituants des agents de nettoyage doit être limité au minimum nécessaire pouvant assurer un nettoyage efficace.

Il n'existe pas de réglementation spécifique sur les limites d'acceptation des résidus des détergents.

L'inspection visuelle pour la détection des produits de nettoyage sur les équipements de production doit être réalisée afin d'affirmer l'élimination des produits de nettoyage après le rinçage pour prouver l'inertie et l'innocuité de détergent.

Des études toxiques de détergent doivent être établies par le fabricant, à partir de ces données, il est possible de calculer les limites de la quantité résiduelle tolérée de détergent, comme le cas de produit pire des cas, en appliquant la formule de MACO vue précédemment.

George Verghese [18] affirme que la dose létale (DL_{50}) orale est le plus souvent utilisée pour les produits de nettoyage. Il a proposé comme limite acceptable de résidu des produits de nettoyage : « moins de 1 / 1000 de la DL_{50} du détergent dans la dose journalière maximale d'un produit fabriqué sur le même équipement nettoyé », c'est le critère du millième.

5.2. CRITERES D'ACCEPTATION MICROBIOLOGIQUES

Comme on a déjà vu, des documents devraient attester que le nettoyage de routine et l'entreposage de l'équipement ne permettra pas la prolifération microbienne car l'eau stagnante de dernier rinçage est une source de cette prolifération.

Il faut déterminer et justifier un temps de stockage maximal des équipements à l'état nettoyé ou désinfecté ne favorisant pas la prolifération microbienne.

D'une manière générale, il n'y a pas de critères normatifs pour établir les limites d'acceptation microbiologiques des équipements de production, chaque site industriel pharmaceutique définit ses propres critères internes en raison de la diversité des médicaments, des produits de nettoyage, des contaminants microbiologiques à rechercher.

La présence de certaines espèces de germes à la surface de l'équipement de production tels qu'*Escherichia coli*, *Salmonelle*, *Staphylococcus aureus*, serait ordinairement inacceptable.

Le germe microbien existant sur la surface de l'équipement pourrait contaminer le produit médicamenteux fabriqué sur le même équipement.

Les seuils microbiologiques sont à définir en fonction de type des locaux et leur niveau de risque. Il s'agit d'un comptage simple sans identification en routine en dehors de recherche ciblée.

Le groupe de travail de CCLIN Sud-Ouest [36] sur l'entretien des locaux des établissements de soins propose dans le document de Septembre 1998 une classification des locaux selon le risque infectieux.

Le projet de norme cité ci-dessous donne des exemples d'enregistrement des niveaux cibles (le niveau 4 correspond aux locaux les plus à risque):

Degré de danger ou de niveau de la biocontamination de la zone	Niveau cible (UFC / 100cm ²)
4	10
3	≤ 100
2	≤ 1000
1	≥ 10000

Tableau 10 : Exemple 1 des critères d'acceptation microbiologiques établis par le groupe CCLIN Sud-Ouest

Degré de danger ou de niveau de la biocontamination de la zone	Niveau cible (UFC / 100cm ²)
4	20
3	≤ 200
2	≤ 2000

Tableau 11 : Exemple 2 des critères d'acceptation microbiologiques établis par le groupe CCLIN Sud-Ouest

Avec :

La zone 4 : correspond à une zone blanche.

La zone 3 : correspond à une zone propre.

La zone 2 : correspond à une zone grise.

La zone 1 : correspond à une zone dite « sale ».

5.3. CRITERES D'ACCEPTATION DES CONTAMINANTS PARTICULAIRES

La contamination particulaire est évaluée par le nombre, la taille et éventuellement la nature des particules.

On procède au contrôle des particules sur les équipements à l'aide d'un compteur électronique de particules.

C'est la méthode la plus simple pour compter les particules, dont le principe est le suivant :

Toute particule, passant dans un faisceau lumineux, vient perturber la transmission de celui-ci.

En pratique, on utilise un faisceau laser, et on mesure le nombre de déviation, lorsqu'un certain volume d'air passe dans ce faisceau. L'amplitude de chaque déviation est proportionnelle à la taille de particule. Il est donc possible de compter le nombre des particules dont la taille est supérieure à une valeur de référence établie en tenant compte le potentiel de contamination de lot suivant et l'incorporation d'un facteur de sécurité convenable à chaque forme pharmaceutique.

6. METHODES D'ANALYSE

6.1. METHODE D'ANALYSE DES CONTAMINANTS CHIMIQUES

Pour vérifier la propreté d'un équipement, une relation étroite doit exister entre la nature de contaminants à rechercher, les limites d'acceptation préétablies, les méthodes de prélèvement sélectionnées et les méthodes analytiques à mettre en œuvre.

Si des concentrations des contaminants ou des résidus ne sont pas détectées, cela ne signifie pas qu'il n'y pas de contaminant résiduel, cela veut simplement dire que des concentrations des contaminants supérieures au seuil de sensibilité ou à la limite de détection de la méthode d'analyse ne sont pas présentes dans l'échantillon. [21]

La méthode d'analyse doit être suffisamment sensible pour pouvoir détecter (limite de détection) mais aussi quantifier (limite de quantification) le produit identifié comme « worst case ».

Il existe deux grands types de méthodes analytiques pour la recherche des contaminants chimiques : les méthodes spécifiques et méthodes non spécifiques.

Lors de la validation de nettoyage, la FDA recommande d'utiliser plutôt des méthodes spécifiques que des tests non spécifiques, des méthodes quantitatives que des méthodes qualitatives, ces dernières demeurent des techniques acceptables quand il s'agit de suivre le nettoyage en routine.

6.1.1. METHODES D'ANALYSE SPECIFIQUES

Le choix d'une ou de l'autre de méthodes spécifiques doit être se faire en fonction des limites de détection et de spécificité qui permettent chaque méthode.

Les méthodes d'analyse pour détecter les résidus ou les contaminants chimiques devraient être spécifiques pour la substance ou la classe de la substance à analyser et être validées avant que l'étude des procédés de nettoyage ne soit effectuée.

Il existe plusieurs méthodes spécifiques pour détecter et quantifier les contaminants résiduels, parmi les plus répandues, on trouve :

a. Caractères organoleptiques

Ce sont des méthodes qualitatives faisant appel aux organes sensoriels : contrôle de l'odeur, la couleur, l'aspect,...de la surface à échantillonner.

b. Méthodes chromatographiques [37]

La chromatographie est une méthode physique de séparation basée sur la différence d'affinité de substances à analyser à l'égard de deux phases, l'une est stationnaire ou fixe, l'autre est mobile.

Selon la technique chromatographique mise en jeu, la séparation des composants entraînés par la phase stationnaire, se fait soit par adsorption, désorption successive sur la phase stationnaire, soit par différence de solubilité dans chaque phase :

- Chromatographie en couche mince (CCM) : Cette méthode repose principalement sur des phénomènes d'adsorption.

- Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) : Elle est fondée sur des phénomènes d'adsorption, de partage, d'échange d'ions ou d'exclusion. L'échantillon à analyser est poussé par un liquide (phase mobile) dans une colonne remplie d'une phase stationnaire de fine granulométrie.
- Chromatographie en phase gazeuse (CPG) : Elle permet de séparer de mélanges gazeux par suite d'équilibre entre une phase gazeuse mobile et une phase stationnaire qui peut être liquide (chromatographie de partage) ou solide (chromatographie d'adsorption).

c. Spectrophotométrie d'absorption UV – Visible [38]

Le principe est basé sur la mesure de l'absorption d'un rayonnement électromagnétique monochromateur dans le domaine des rayonnements UV-Visible (entre 190 et 900nm) par une substance spécifique présentée dans la solution à analyser.

6.1.2. METHODES D'ANALYSE NON SPECIFIQUES

A partir d'une méthode non spécifique en routine, on pourra connaître la quantité exacte de principes actifs ou de constituants résiduels dans un échantillon, les méthodes non spécifiques permettent de détecter un mélange d'ingrédients et non seulement un seul produit spécifique.

a. Conductivité

La conductivité d'une solution (K) est l'inverse de la résistivité (ρ), le principe consiste à mesurer la résistance d'une solution contenant l'échantillon située entre deux plaques recouvertes de noir de platine, espacées d'une distance connue. La cellule est connectée à un conductimètre.

L'unité de la conductivité dans le système international est le siemens par mètre ($S.m^{-1}$).

b. pH-mètrie

Le pH est le nombre qui représente conventionnellement la concentration en ions hydrogène d'une solution aqueuse.

Un pH -mètre mesure une différence de potentiel entre deux électrodes qui plongent dans une solution contenant l'échantillon à analyser. L'une de ces deux électrodes est sensible aux ions hydrogène (électrode de verre) et l'autre un électrode de comparaison (électrode au calomel saturé).

c. Titrage acido - basique

La neutralisation est une opération fondamentale en analyse quantitative, car elle permet de déterminer la concentration d'une solution acide ou de base.

La solution de l'échantillon à analyser peut avoir un caractère acide ou basique, on détermine la concentration de l'espèce chimique dans cette solution en utilisant une solution titrant de concentration connue. L'utilisation des indicateurs colorés est souhaitable.

d. Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage.

On calcule le rapport m / m' .

Avec m : masse de l'échantillon avant la dessiccation.

m' : masse de l'échantillon après la dessiccation.

On sèche un volume connu de la solution contenant l'échantillon à une température d'environ 85°C sous vide jusqu'à avoir une masse constante. La masse résiduelle restée est pesée. Pour pouvoir appliquer cette technique, on doit avoir une quantité élevée de résidus dans la solution de rinçage.

e. Détection de carbone organique total (COT)

C'est une méthode appliquée aux produits organiques et hydrosolubles.

L'échantillon de contaminants contenant des composés carbonylés est introduit dans un tube et chauffé à une température appropriée en présence d'un catalyseur agissant comme oxydant. Les composés de combustion et de dégradation sont sous forme de CO_2 qui est analysé et quantifié par comparaison à une courbe d'étalonnage.

La quantité de CO₂ trouvée est proportionnelle à la concentration de contaminants résiduels dans l'échantillon.

6.1.3. COMPARAISON DE METHODES D'ANALYSE SPECIFIQUES ET NON SPECIFIQUES

L'analytique est très souvent un obstacle plus ou moins dur à franchir concernant la validation de nettoyage. Les méthodes sont très souvent développées et validées pour le contrôle de la production et peu ou presque pas pour la validation de nettoyage.

Le tableau suivant écrit les caractéristiques et les applications de chaque méthode analytique spécifique et non spécifique utilisée.

Méthode d'analyse	Caractéristiques				Application	
	Sensibilité	Spécificité	Simplicité	Coût	Résidus chimiques	Agents de nettoyage
Caractères Organoleptiques	+	+	+++	+	Oui	Oui
Conductivité	++	+	+++	++	Non	Oui
Dosage Acido-basique	++	+	++	++	Non	Oui
Perte à la dessiccation	++	+	++	+	Oui	Oui
COT	+++	-	++	+++	Oui	Oui
Spectrophotométrie UV – Visible	+++	++	+++	++	Oui	Non
CCM	++	+++	++	++	Oui	Non
HPLC	+++	+++	+	+++	Oui	Non
CPG	+++	+++	+	+++	Oui	Oui

Tableau 12 : Caractéristiques des différentes méthodes analytiques

6.1.4. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES METHODES ANALYTIQUES

La validation a pour objectif d'éprouver la méthode de routine mais également de corréler les deux méthodes spécifiques et non spécifiques.

Généralement, toutes les méthodes analytiques, spécifiques ou non spécifiques, présentent des avantages et des inconvénients à prendre en considération.

Le tableau suivant nous approche des avantages et inconvénients de chaque méthode d'analyse.

	Méthodes spécifiques	Méthodes non spécifiques
Avantages	Dosage précis de produit	Facile à mettre en œuvre Détection d'un mélange de contaminants résiduels Peu coûteux
Inconvénients	Temps de développement long. Temps d'analyse important. Coûteux. Sous doser la quantité totale des souillures.	Pas d'isolement de composés dosés. Critères d'acceptation peuvent être réunis en cause même avec un nettoyage efficace.

Tableau 13 : Avantages et inconvénients des méthodes analytiques

6.2. METHODES D'ANALYSE DES CONTAMINANTS MICROBIOLOGIQUES

Dans le cadre de l'évaluation de la contamination microbiologique, on peut réaliser :

- Le dénombrement des germes viables totaux.
- La recherche des germes spécifiques.

Au cours de la validation de nettoyage, la méthode d'analyse microbiologique choisie doit répondre aux exigences suivantes :

- Délai de réponse court.
- Seuil de détection bas.
- Détection qualitative des microorganismes faiblement représentés dans l'échantillon à analyser.

Pour le dénombrement des germes aérobies viables totaux ou la recherche des microorganismes spécifiques (exigence de la Pharmacopée Européenne [39]) dans un échantillon, on doit généralement suivre les étapes suivantes :

- Préparation, stérilisation, contrôle des milieux de culture ou leurs achats prêts à l'emploi.
- Inoculation de l'échantillon à différents milieux de culture.
- Incubation à des températures spécifiées pendant une durée de 1 à 5 jours le minimum.
- Dénombrement de colonies obtenues.
- Identification des colonies (caractères morphologiques, biochimiques, antibiogramme,...).
- Utilisation des souches de référence dans les mêmes conditions que l'échantillon.

Il existe deux grands types de méthodes d'analyse microbiologiques : méthodes de référence ou traditionnelles et méthodes alternatives.

6.2.1. AMELIORATION DES METHODES DE REFERENCE [40]

De nombreux systèmes visent à améliorer une ou plusieurs étapes de ces méthodes, en terme de rapidité, de précision et / ou d'automatisation essentiellement, les trois étapes critiques nécessitant une intervention humaine, souvent longue et fastidieuse : la préparation, l'ensemencement et la lecture.

a. Amélioration de préparation de l'échantillon

La préparation de l'échantillon est une étape critique. Elle englobe toutes les phases comprises entre le prélèvement et l'ensemencement, en passant par le transport entre le lieu de prélèvement et le laboratoire d'analyse, ou encore la dilution.

Il existe aujourd'hui des appareils permettant d'automatiser la dilution, et d'autres réalisant l'homogénéisation, tels que le désormais classique Stomacher ou le plus récent Pulsifier.

b. Amélioration de l'ensemencement

- **Technique de lame immergée ou de boîte de contact** : Elle facilite les opérations d'ensemencement mais elle n'améliore pas la sensibilité de la méthode, voire diminue la précision du dénombrement.
- **Système Pétrifilm** : Les tests Pétrifilm se présentent sous forme de plaque contenant un milieu de culture déshydraté. Ce dernier contient des éléments nutritifs, des agents sélectifs et / ou inhibiteurs selon les germes étudiés. Un indicateur et un agent gélifiant dans l'eau froide sont également utilisés. Le tout est recouvert d'un film plastique permettant d'éviter les contaminants extérieurs ou dus aux manipulations.
- **Système « SPIRAL »** : La méthode spirale est une méthode d'ensemencement qui permet de réaliser le dénombrement bactérien d'un échantillon sur une seule et même boîte en supprimant les parties des dilutions intermédiaires.

Le comptage se fait de façon rapide et facile, soit manuellement à l'aide d'une grille de lecture, soit en utilisant un compteur automatique des colonies

La méthode SPIRAL permet le comptage rapide de suspension bactérienne pouvant contenir jusqu'à $5 \text{ à } 10^6$ UFC / ml sans avoir à réaliser de dilution successive.

c. Amélioration de la lecture

- **Analyseur d'image** : On peut également faciliter cette étape en utilisant des milieux contenant de substrats chromogènes qui apportent éventuellement une coloration souche – spécifique.
- **Marquage de souches par de sondes nucléiques.**

6.2.2. METHODES ALTERNATIVES

Elles ne font pas nécessairement appel à une étape de multiplication ou sont basées sur la détection d'un métabolite particulier ou sur les modifications du milieu détecté avant les délais de visualisation de colonies.

a. Méthodes microscopiques et dérivées

- **Méthode de BREED** : Cette méthode consiste à déposer un volume connu ($V = 0,01$ ml) de suspension sur une surface déterminée de la lame et de réaliser un frottis.

Après fixation et coloration différentielle ou non du frottis (Gram ou bleu de méthylène), on observe au microscope.

Le nombre de bactéries par champ est compté sur un nombre de champs compris entre 20 et 50.

Cette méthode est peu précise, ne permet pas de différencier les bactéries mortes et vivantes, elle a un seuil de détection peu sensible.

- **Méthodes utilisant des fluorochromes** : Le marquage des microorganismes par un composé fluorescent améliore les performances de la détection microscopique et permet l'utilisation de différents systèmes de comptage adapté au type de produit à analyser :

* **Méthode DEPT (Direct Epifluorescence Filtrer Technique)**

Cette méthode simple en théorie consiste à filtrer l'échantillon à analyser, ou un enrichissement de cet échantillon. Les bactéries, retenues par le filtre, sont alors colorées à

l'acridine orange (colorant de l'ADN et de l'ARN), puis le filtre est observé en microscopie ultraviolette, les bactéries vivantes émettent une fluorescence orangée, tandis que les bactéries mortes seront vertes. La lecture se fait généralement manuellement, mais il existe également des appareils semi-automatiques.

L'utilisation d'autres marqueurs que l'acridine orange tels que les dérivés de la fluorescéine pour la détection des microorganismes vivants est possible.

*** Méthode d'analyse de l'épifluorescence**

Les microorganismes présents dans l'échantillon à examiner sont marqués par des molécules fluorescentes. L'échantillon est ensuite examiné à l'aide d'un microscope à épifluorescence qui détecte individuellement les cellules fluorescentes et affiche le nombre précis des cellules analysées.

Les signaux fluorescents émis par les microorganismes sont classés suivant leur intensité.

L'intensité de la fluorescence est fonction de l'activité métabolique des microorganismes.

b. Détection des « métabolites »

- **Technique de détection impédancemétrique** : Elle permet de mesurer, détecter, quantifier et identifier les microorganismes d'un échantillon. La technique consiste à la mesure d'impédance pendant la croissance d'un microorganisme, grâce à des électrodes immergées dans un milieu inoculé et maintenu à température constante.

Le milieu est alors assimilé à un circuit électrique composé de résistance et de capacité.

Le courant qui le parcourt sous l'effet d'une tension alternative est alors fonction de la fréquence de ce courant et de l'impédance du « circuit ».

- **ATP – mètre** : Tous les microorganismes vivants utilisent de l'ATP (Adénosine Tri Phosphate). En présence du couple luciférine / luciférase, d'oxygène et d'ions magnésium, l'ATP va faciliter la réaction conduisant à la génération de la lumière. La quantité de la

lumière émise est directement proportionnelle à la quantité d'ATP présente dans l'échantillon examiné.

- **Bactériophage bioluminescent** : Cette technique repose sur le même principe que l'ATP-métrie, et fait intervenir la luciférase. Des phages modifiés pour transférer le gène de la luciférase sont incubés dans la suspension contenant les bactéries. Lorsque le virus infecte la cellule, la bactérie intègre ce gène et devient luminescente.

Cette méthode peut être relativement longue (le temps d'infection des bactéries par le virus), elle reste assez peu sensible.

- **Consommation ou production de substance marquée** : La croissance des microorganismes est concrétisée par l'apparition ou la disparition d'un substrat marqué. Il peut s'agir de mesurer la production de CO₂ marqué après introduction de nutriments marqués au C¹⁴.

- **Variation du potentiel d'oxydoréduction** : Le développement microbien entraîne une variation du potentiel d'oxydoréduction du milieu : dégagement d'hydrogène, absorption d'oxygène.

Le délai avant la détection de cette variation est inversement proportionnel au nombre des bactéries présentes dans le milieu et à leurs vitesses de croissance.

c. Filtration sur membrane

On utilise des membranes filtrantes stériles de porosité de 0,45 µm au maximum telles que les membranes de nitrate de cellulose (pour les solutions aqueuses, huileuses ou faiblement alcoolisées) ou d'acétate de cellulose (pour les solutions fortement alcooliques).

L'appareil de filtration doit être stérilisé par des moyens appropriés tels que l'autoclave.

Après transfert de la membrane sur le milieu de culture après filtration, on incube à des températures et pendant des temps spécifiques et on procède à un dénombrement des germes cultivés.

Cette méthode est simple et permet d'avoir des études qualitatives. Elle est valable pour des concentrations peu élevées en raison du colmatage de la membrane. [39]

d. Test de LAL [40]

L'addition d'une solution contenant des endotoxines à une solution de lysat provoque une turbidité, une précipitation et une gélification du mélange. En effet, les cellules de l'hémolymphe, d'un crabe, le limulus polyphénus ont la particularité de se gélifier en présence de quantité même faible d'endotoxine. Seule la gélification est utilisée comme point d'équivalence.

Il existe des méthodes quantitatives fondées sur la mesure de degré de turbidité ou de concentration d'un colorant libéré par la lyse d'un peptide chromogène.

La réaction nécessite aussi la présence de cations bivalents, d'un système enzymatique favorisant la coagulation et des protéines coagulables dans le lysat.

Le produit satisfait à l'essai seulement si sa teneur en endotoxines est inférieure à la limite spécifiée.

Ce test constitue un complément aux méthodes de dénombrement des germes vivants.

Toutefois, ce test ne présente d'intérêt que pour le cas de formes stériles.

6.3. METHODES D'ANALYSE DES CONTAMINANTS PARTICULAIRES

Les grosses particules de matière (poils de brosse, fibres larges,...) sont considérées comme source de contamination pour tous les produits pharmaceutiques fabriqués.

Les petites particules visibles ou microscopiques sont considérables pour les préparations parentérales et ophtalmiques.

L'analyse particulaire repose essentiellement sur deux points :

- Comptage particulaire sur la surface de l'équipement.
- Identification particulaire.

6.3.1. COMPTAGE PARTICULAIRE

La méthode la plus simple utilise un compteur particulaire, dont le principe est le suivant : toute particule, passant dans un faisceau lumineux, vient perturber la transmission de celui-ci.

Le prélèvement se fait par l'intermédiaire d'une pompe et d'une sonde de « décoller » les particules présentes sur les surfaces.

En pratique, on utilise un faisceau laser infrarouge et on mesure le nombre de déviations lorsqu'un certain volume d'air passe dans ce faisceau. L'amplitude de chaque déviation est proportionnelle à la taille de la particule.

Le seuil le plus bas qui permet cette méthode est de 0,3 μm et allant jusqu'à 10 μm .

Il est donc possible de compter le nombre de particules dont la taille est supérieure à une valeur de référence.

Le compteur particulaire est un moyen de contrôle pour valider les méthodes de nettoyage en salle propre : comparaison de la sur-contamination générée (avant et après une opération de fabrication) par différents supports. La surface à échantillonner doit être plane, sèche et non rugueuse.

6.3.2. IDENTIFICATION DES PARTICULES [7]

Afin de procéder à la caractérisation morpho-chimique, des méthodes microscopiques ou spectrométriques sont mises en œuvre pour identifier les particules.

Parmi les plus importantes, on citera :

- MEB – EDX (microscope à balayage électronique couplé à la spectroscopie rayons X) : permet de visualiser les particules dont la taille est de 0,1 μm .
- FE – SAM (microscope à balayage Auger à émission de champ) : c'est une prolongation logique de la MEB – EDX. Elle permet d'étudier les particules organiques ou non dont la taille est de 0,01 μm .
- FTIR (spectrométrie infrarouge à transformation Fourier) : permet de caractériser les contaminants présents sous forme de couches moléculaires, elle a une sensibilité souvent faible.
- XPS (spectrométrie de photons électrons à excitation par rayons X) : c'est une méthode adaptée à l'étude de surface des couches minces. La surface doit être conductrice de l'électricité.

- TOF – SIMS (spectrométrie d'ion secondaire à temps de vol) : elle permet d'étudier toutes les natures de surface (rugueuse, opaque, isolante).

Elle permet de déterminer la nature de contaminants minéraux et organiques sous forme de couches moléculaires.

7. DETERMINATION DU NOMBRE D'ESSAI

La sélection d'une gamme de produits est jugée acceptable pour la validation de nettoyage. Une seule étude de validation peut être réalisée, en se fondant sur la méthode du « worst case » qui tient compte les points critiques de l'équipement.

Généralement, la mise en œuvre de la procédure de nettoyage à trois reprises consécutives et donnant un résultat favorable est nécessaire pour prouver la validité de la méthode.

Comme nous l'avons vu, les équipements qui sont similaires dans la conception et le fonctionnement peuvent être regroupés et le scénario de la pire éventualité peut être établi pour la validation.

Il apparaît judicieux de ne pas effectuer les trois opérations de la validation sur le même équipement, par exemple, s'il y a deux mélangeurs identiques ou similaires, il est préférable d'effectuer une opération sur l'un des équipements et deux opérations sur l'autre.

Ces règles ne sont toutefois pas imposées par la réglementation, il est probable que pour des raisons de faisabilité, les trois opérations de validation soient effectuées sur le même équipement.

En résumé, le procédé de nettoyage d'un équipement multi-produits est validé trois fois via la vérification de :

- La prolifération microbienne.
- L'efficacité du procédé de nettoyage (par inspection visuelle).
- La réduction de résidus du pire produit fabriqué dans cet équipement.
- La réduction des agents nettoyants.

8. VALIDITE DE NETTOYAGE

8.1. TEMPS DE LATENCE ENTRE LA FIN DE LA PRODUCTION ET LE DEBUT DE NETTOYAGE (DEHT)

Comme nous l'avons vu précédemment, dans la partie traitant le nettoyage, la nature de la souillure à éliminer peut s'évoluer dans le temps. Cette évolution se traduit par un assèchement, une déshydratation ou une prolifération microbienne qui peut être l'origine d'une contamination microbiologique du produit fabriqué.

Cette évolution de la souillure peut influencer l'efficacité de nettoyage : une souillure humide est facilement et totalement éliminée, par rapport à une souillure sèche qui demandera plus d'action mécanique et de temps que ce qui est normalement appliqué.

On constate parfois que les opérateurs préfèrent laisser sécher certaines formes galéniques afin de faciliter leurs éliminations (telles que les poudres) d'où la nécessité de définir un temps de latence minimal et maximal entre la fin de la production et le début de nettoyage et d'effectuer la validation de nettoyage sur les deux extrêmes.

Il est donc important de définir le temps de latence entre la fin de la production et le début de nettoyage afin de se placer dans le « pire cas » en terme de nettoyabilité. En démontrant l'efficacité et la validité de nettoyage sur le temps de latence maximal pouvant séparer la fin de la production et le début de nettoyage, on s'affranchit des éventuelles évolutions de souillures et de leurs influences sur le nettoyage.

Généralement, il n'y a pas de règles pour déterminer les deux temps de latence, seule l'expérience des opérateurs sur le terrain peut le ou les définir précisément.

Compte tenant de la contrainte de la production, d'une manière générale, le temps de latence maximal entre la fin de la production et le début de nettoyage n'excède pas les 48 heures.

8.2. TEMPS DE LATENCE ENTRE LA FIN DE NETTOYAGE ET LE DEBUT DE LA PRODUCTION (CEHT)

La détermination et la validité de ce temps de latence permet de s'assurer que le matériel est maintenu dans un « état propre » pendant la durée de stockage et qu'il peut être utilisé dans une nouvelle production sans re-nettoyer.

En maîtrisant les trois paramètres suivants, on peut stocker l'équipement le plus grand temps possible :

- Caractéristiques de l'équipement nettoyé.
- Nature des éventuelles contaminations.
- Conditions de stockage de l'équipement.

Le plus souvent, après le nettoyage, l'équipement est maintenu dans des conditions de stockage adaptées dont les contaminations exogènes (poussières, particules,...) sont maîtrisées.

Au cours de stockage d'un équipement, le principal problème est de le stocker longtemps à l'état « humide », cette humidité constitue un milieu favorable au développement des bactéries ce qui contamine le produit fabriqué.

Pour pouvoir prolonger au maximum le temps de latence de l'équipement nettoyé, on doit contrôler les paramètres du lieu de stockage (température, humidité, qualité de l'air,...) et utiliser des housses de protection en plastique pour chaque équipement nettoyé.

La détermination de temps de latence entre la fin de nettoyage et le début de la production, comme le cas précédente, est réalisée après des enquêtes avec les opérateurs.

On fixe un temps de latence court et on essaie de le valider. A l'expiration de ce délai, on analyse les parois et les zones critiques de l'équipement dans les mêmes conditions et selon les mêmes paramètres que lors de la validation, afin de vérifier l'état propre de l'équipement. On recherche des éventuels contaminants (la contamination bactérienne et la poussière sont les plus rencontrés dans l'industrie pharmaceutique).

La définition des critères d'acceptation est indispensable. Pour la poussière, le visuellement propre peut être acceptable, pour la contamination bactérienne, les limites sont trouvées dans la Pharmacopée Européenne pour le contrôle de l'eau osmosée utilisée dans le procédé et qu'aucune autre contamination n'est liée à la production (limite de contamination imposée sur les produits finis, produits stériles,...).

Si les résultats trouvés sont concluants, le temps de latence peut être tendu après justification et documentation.

Le temps de latence est ainsi progressivement allongé et revalidé. Dans le cas d'un échec, le matériel doit être re-nettoyé et re-testé.

La validation de temps de latence entre la fin de nettoyage et le début de la production reste extrêmement lourde, le matériel doit rester immobilisé afin d'atteindre l'expiration de ce délai et ainsi pouvoir pratiquer des analyses.

9. SURVEILLANCE D'UN PROCÉDE DE NETTOYAGE

9.1. INSPECTION VISUELLE ET OLFACTIVE

L'examen visuel et olfactif des équipements après tout procédé de nettoyage est obligatoire, il révèle si le procédé de nettoyage a été efficace.

Très souvent, l'examen visuel se limite à un « rapide coup d'œil » et l'examen olfactif à une « simple olfaction » de l'équipement concerné.

Il est important de former les opérateurs au contrôle visuel et olfactif afin que quelque soit l'opérateur effectuant le nettoyage, le visuellement propre et l'absence d'odorat de l'équipement soient établis pour l'ensemble du personnel.

Ces deux contrôles passent par la connaissance de zones critiques du matériel. Comme pour le cas de l'échantillonnage, si l'ensemble des pires des cas est « visuellement propre » et dépourvu de toute sorte d'odeur, alors les zones moins critiques sont validées.

Les opérateurs doivent être formés à l'aide d'un support adapté au « visuellement propre » et « absence d'odorat » de l'équipement. Celle-ci doit définir et préciser ce qu'on entend par le « visuellement propre » et « absence d'odorat » de l'équipement afin de

standardiser le contrôle et d'assurer une reproductibilité. Cette formation doit être enregistrée et évaluée afin de s'assurer de sa bonne compréhension.

Le « visuellement propre » peut se définir comme l'absence de toute trace ou résidu de produits ou de solvant collés sur une surface sèche ayant été soumise à un procédé de nettoyage adéquat.

L'absence d'odeur de l'équipement peut se définir comme l'absence de tout types d'odeur (et surtout celle de solvant de nettoyage) à l'intérieur de l'équipement après un procédé de nettoyage adéquat.

Lors de la formation des opérateurs, on doit attirer leur attention à une chose importante, toute surface d'un équipement ou toute zone critique « non visuellement propre » doit être nettoyée de nouveau en appliquant la procédure de nettoyage dans son intégrité.

Sur le terrain, il est important de choisir les paramètres à contrôler en routine, de façon à pouvoir être assuré du maintien sous contrôle du procédé de nettoyage.

9.2. PARAMETRES

Un des objectifs de la validation de nettoyage est de prouver que le nettoyage est efficace tel que décrit dans les procédures, et que l'on peut réduire les contrôles effectués en routine, souvent lourds et longs.

La FDA précise que « une fois la procédure de nettoyage a été validée, la firme n'est pas tenue d'avoir recours à des méthodes analytiques pour prouver la propreté du matériel ». « Une inspection visuelle, ainsi qu'un examen des eaux de rinçage peuvent être suffisants ».

Il apparaît que l'échantillonnage par swab de zones critiques n'est pas obligatoire.

La surveillance et l'enregistrement des paramètres d'un procédé de nettoyage doivent être effectués de manière régulière.

Pour le nettoyage manuel, l'enregistrement des paramètres tels que la durée, la température, la concentration de détergent,... doit être effectué.

Pour le nettoyage automatique (NEP ou CIP), la surveillance doit inclure les paramètres relatifs au nettoyage tels que : durée des différentes étapes de lavage, température, pression, volume, débit, la concentration de détergent,...

Si le nettoyage (manuel ou semi-automatique) exige des températures critiques, elles doivent être vérifiées. Il faut également vérifier le type et la quantité de tout agent de nettoyage ajouté. Il faut mesurer, au besoin, les volumes de liquides de lavage et de rinçage et vérifier les mesures de vitesse des liquides.

La surveillance de ces paramètres peut comporter une analyse non spécifique des eaux de rinçage (conductimétrie, COT,...).

Une inspection visuelle de l'équipement peut approuver le bon suivi et respect de ces paramètres lors d'un procédé de nettoyage.

10. REVALIDATION

Le procédé de nettoyage devrait être évalué à intervalle défini et revalidés au besoin, les méthodes de nettoyage manuel devraient être réévaluées à intervalles plus fréquents que des systèmes de nettoyage sur place « CIP ».

La revalidation est un moyen de s'assurer le maintien de l'état validé. Elle doit prouver que les changements dans un procédé ou dans l'environnement du procédé effectué n'affectent pas de manière significative les caractéristiques du procédé de nettoyage ou la qualité du produit et que tous ces changements apportés sont sous contrôle.

Des changements mineurs ou ceux n'ayant aucun impact direct sur la qualité du produit semi-fini ou fini devraient être traités par le système d'assurance de la qualité.

L'analyse de changements apportés peut conduire à une revalidation partielle ou totale du procédé de nettoyage.

La revalidation de nettoyage est effectuée, généralement, en deux cas :

- Revalidation en cas de changement du procédé de nettoyage ou d'introduction d'un nouveau produit.
- Revalidation périodique à intervalle régulière selon une fréquence tenant compte les spécifications liées à l'activité.

10.1. REVALIDATION EN CAS DE CHANGEMENT [26]

La revalidation est rencontrée lorsqu'un changement significatif intervient sur le procédé de nettoyage.

Les changements, qui requièrent une évaluation et potentiellement une revalidation, incluent mais ne se limitent pas au :

- Changement de la taille de lot.
- Changement du procédé de nettoyage (paramètres de nettoyage : durée, température, méthodes de nettoyage, taille de lot,...).
- Modification significative apportée à l'équipement de production : par exemple ajout d'un système de détection automatique, modification apportée à l'équipement incluant le remplacement d'un équipement par un autre identique, ne nécessiteront pas normalement une revalidation, sauf que si ce nouvel équipement devra être qualifié et que la procédure de nettoyage est encore efficace.
- Changement de la formulation du procédé de fabrication.
- Profonde modification des conditions de fabrication.
- Changement des matières premières (propriétés physique telles que la densité, la viscosité, la taille des particules, la distribution granulométriques, l'humidité,...) pouvant avoir des effets sur le procédé ou le produit.
- Changement de fabricant des matières premières.
- Changement de la formulation et /ou du procédé de produits de façon significative.
- Modification apportée à l'usine ou à l'installation.
- Introduction d'un nouveau détergent.
- Modification de la configuration du matériel de nettoyage.
- Changement de la formulation de détergent.
- Changement des délais d'entreposage (pour les équipements souillés ou propres).

Ces changements entraînent une revalidation de nettoyage, le procédé est alors considéré comme un « nouveau » procédé de nettoyage dont l'efficacité et la validation doivent être démontrées.

Dans ce cas là, on ne parle plus de la revalidation mais plutôt d'une autre validation de nettoyage différente de la première.

Parfois, certaines modifications apportées au procédé de nettoyage (variation de la concentration de détergent, durée de nettoyage,...) sont considérées comme « mineures » mais elles peuvent influencer de manière significative le procédé de nettoyage. Ces changements peuvent être évalués d'une manière simple mais également peuvent nécessiter la mise en place d'une validation de nettoyage.

L'introduction d'un nouveau produit fabriqué dans des équipements différents que ceux utilisés pour le produit « pire cas », fait aussi l'objet d'une revalidation.

Lorsque le nouveau produit est fabriqué dans les mêmes équipements, deux cas se figurent :

- Si le produit introduit constitue un pire des cas en terme de **nettoyabilité**, une nouvelle stratégie de validation est développée et appliquée.
- Si le nouveau produit fabriqué est couvert par le pire des cas choisi lors de la validation de nettoyage, le nouveau produit peut être introduit dans le procédé sans aucune modification, à la condition que son nettoyage suive la même procédure que les autres produits (l'une des conditions de l'application de l'approche matricielle est d'avoir la même procédure de nettoyage de tous les produits faisant l'objet de la validation).

Si le nouveau produit est un pire des cas en terme de **toxicité**, de nouveaux critères d'acceptation doivent être établis, si ce n'est pas le cas, les anciens critères d'acceptation (calculés pour le produit pire des cas choisi lors de la validation de nettoyage) seront suivis.

10.2. REVALIDATION PERIODIQUE

La revalidation a pour but de s'assurer que le système est maintenu dans un état validé lorsqu'un aucun changement significatif n'a été réalisé.

Une revalidation périodique systématique peut être jugée nécessaire au cours de :

- Production occasionnelle.
- Procédé particulièrement critique (remplissage aseptique, autoclave,...).

L'assurance de la qualité doit évaluer la nécessité d'une revalidation qui peut être faite tous les 6 mois ou tous les ans. Une revue périodique doit être établie, elle inclut les données et les paramètres du procédé de nettoyage afin de démontrer que le procédé est sous contrôle.

Ces données doivent contenir :

- Le contrôle de routine.
- Les actions préventives et correctives.
- La maintenance des équipements.
- Les données sur la qualité du produit.

Toutes les modifications doivent faire l'objet d'une demande officielle et doivent être documentées et acceptées par l'équipe de validation. Il faudra évaluer les répercussions possibles de la modification sur le produit ou le risque qui pourrait y être associé, et déterminer la nécessité de procéder à une revalidation et, le cas échéant l'ampleur de la revalidation.

Des procédures écrites doivent être mises en place pour décrire les mesures à prendre lorsqu'un changement est proposé dans la composition d'un produit, les équipements, l'environnement, le site industriel, la méthode de production ou d'analyse, ou n'importe quel autre changement qui pourrait affecter la qualité d'un produit ou les opérations du système d'appoint.

Si la revue des données montre que le procédé est toujours sous contrôle, un rapport est rédigé prouvant que le procédé de nettoyage est contrôlé et que ce procédé est maintenu dans un état validé afin d'assurer une qualité constante du produit fabriqué.

Le système de contrôle de changements devrait permettre de veiller à ce que toutes les modifications signalées ou demandées soient examinées, documentées et autorisées de façon satisfaisante. Les produits fabriqués selon les procédés ayant fait l'objet d'une modification ne devrait pas être mis en circulation en vue d'être vendus, sans que l'équipe de validation ne soit entièrement informé de la modification et ne l'ait étudiée.

L'équipe de validation doit décider de la nécessité de procéder à une revalidation avant que la modification proposée ne soit apportée.

IV. DOCUMENTATION

La documentation permet d'établir et de prouver une démarche, raisonnée, scientifiquement justifiée apportant la preuve que le procédé est maîtrisé et contrôlé.

Cette documentation est la preuve et l'élément de transparence vis-à-vis d'éventuelle inspection. Elle permet de retracer l'historique et l'ensemble des actions menées au cours de la validation.

Elle est composée des documents suivants :

- Plan de validation.
- Protocole de validation.
- Fiche d'échantillonnage.
- Rapport de validation.

Le système documentaire peut inclure aussi les documents de formation relative à la bonne exécution des étapes de validation (strict respect de la procédure de nettoyage, formation au visuellement propre) ainsi que les documents relatifs aux études de laboratoire (calcul de taux de recouvrement par exemple).

1. PLAN DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE [41]

Le plan maître de validation est un document qui résume la philosophie générale et les intentions de l'industrie pharmaceutique, il doit être approuvé par le système d'assurance de la qualité en posant les questions suivantes :

- Que cherche-t-on ?
- Qui fait ? Quoi ? Quand ? Comment ?
- Qui peut altérer la qualité du produit durant la validation ?

Le plan maître de validation devrait donner un aperçu de l'ensemble de l'exercice de validation, de sa structure organisationnelle, de son contenu et de sa planification. Les principaux éléments de ce plan sont la liste ou l'inventaire des points devant être validés et le calendrier de planification. Toutes les activités de validation liées aux opérations techniques critiques devraient figurer dans le plan maître de validation. Ce plan devrait inclure toutes les validations prospectives, concomitantes et rétrospectives de même que les revalidations.

Le plan maître de validation devrait être un document résumé, bref, conçu et clair.

Généralement le plan maître de validation traite les points clés suivants :

- Introduction : politique de la validation, lieu et calendrier.
- Structure organisationnelle : responsabilité du personnel.
- Conditions prérequis : qualification des locaux et équipements.
- Description de l'usine de fabrication de produit / procédé : la raison pour l'inclusion ou l'exclusion et l'étendue de la validation.
- Considération spéciale pour des procédés qui sont critiques et ceux qui demandent une attention supplémentaire.
- Liste de produits, procédés, systèmes à valider.
- Méthodologie : de nettoyage (établissement des procédures et procédés de nettoyage, composition des agents nettoyants), d'échantillonnage (points de

prélèvements, contaminants recherchés, méthodes d'échantillonnage), d'analyse (spécifique ou non spécifique).

- Activités de revalidation, le statut actuel et le plan pour l'avenir.
- Critères d'acceptation : inspection visuelle, limite microbienne et résiduelle, ...
- Formation du personnel.
- Références utilisées.
- Calendrier de chaque projet et sous projet de validation.

2. PROTOCOLE DE VALIDATION

Le protocole de validation est un plan écrit indiquant comment la validation sera effectuée et précisant notamment les paramètres d'essai, les caractéristiques de produit fabriqué, l'équipement concerné par cette validation, méthode d'analyse et d'échantillonnage appliquée, critères d'acceptation, ...

Le protocole de validation doit être écrit en accord avec la procédure générale de validation du nettoyage. Il devra être approuvé préalablement à la validation.

Le protocole de validation constitue un sommaire de ce que l'on souhaite réaliser. Il doit être numéroté, signé et daté, et doit contenir au minimum les informations suivantes :

- Objectifs à atteindre et les raisons de l'étude de validation y compris l'identification de la procédure de nettoyage spécifique qui doit être examinée pour son efficacité.
- Champ d'application : Une liste de tous les équipements à utiliser, leurs paramètres opératoires dans les conditions normales d'utilisation et de pire éventualité, identification du groupe de produit, du produit « worst case » représentatif de la famille, les résidus ciblés par l'étude de validation, les locaux concernés, ...
- Description des étapes de nettoyage : les variables critiques qui peuvent affecter le processus de nettoyage doivent être justifiées et l'importance de la validation exigée pour l'équipement de fabrication doit être considérée et indiquée.

Les variables pertinents comprennent : la température, la durée de nettoyage, le temps d'agitation, le volume, la concentration de l'agent de nettoyage ou de solvant, le degré de dissociation de l'équipement, la vitesse de mélange et le temps ainsi que la température de séchage, le type de l'équipement, le type de produit à nettoyer (solubilité, nettoyabilité, nature, toxicité, ...).

Si le nettoyage est manuel, la procédure doit être bien détaillée et décrivant les étapes séquentielles et précisant chaque paramètre intervenant au cours de nettoyage. La formation des opérateurs au strict respect de la procédure de nettoyage doit être mise en place.

Si le nettoyage est automatique (système de nettoyage en place), le programme qui contrôle le processus de nettoyage doit être inclus dans le protocole tout au long avec la sécurité appropriée et l'information de validation.

- Niveau de propreté à atteindre : le contrôle visuel de l'équipement nettoyé doit être effectué. Aucun prélèvement ne doit être réalisé sur l'équipement si ce dernier est non visuellement propre, dans ce cas on doit re-nettoyer et contrôler jusqu'à satisfaction.
- Méthodes d'échantillonnage : Type de prélèvement (écouvillonnage, récupération des eaux de rinçage, placebo, ...), plan de prélèvement (schémas ou photographies de chaque équipement concerné ainsi que les points de prélèvement critiques et non critiques, leurs nombres et la surface de prélèvement), conditions de prélèvement (nature, volume de solvant, nature du contenant, délai entre le prélèvement et l'analyse), le pourcentage de récupération.
- Méthodes d'analyse : elles doivent être suffisamment sensibles pour faciliter les conclusions significatives sur l'efficacité de la procédure de nettoyage. Les références de documents décrivant la validation de méthodes analytiques et les précisions sur les sensibilités doivent être incluses.

- Critères d'acceptation : Ils sont les points de référence de l'efficacité et la fiabilité de la procédure de nettoyage. Toutes les limites acceptables des tests spécifiés dans le protocole de validation doivent être significatives et absolues.
- Groupe de validation qui doit rédiger et approuver le rapport final de la validation

3. MISE EN ŒUVRE DE LA VALIDATION

La rédaction de protocole de validation ainsi que son approbation, la validation proprement dite doivent être réalisées conformément au protocole final.

La mise en œuvre du protocole de validation se déroule suivant les étapes suivantes :

- Recherche d'un produit « worst case » représentatif de toute la famille des produits fabriqués et présentant les cas les plus défavorables en terme de nettoyabilité et solubilité dans le solvant de rinçage.
- Elaboration de points critiques sur chaque équipement à échantillonner.
- Traitement des prélèvements.
- Détermination du rendement de récupération.
- Dosage des échantillons par une méthode analytique validée et appropriée.
- Etablissement des critères d'acceptation.
- Calcul de la contamination résiduelle totale.
- Comparaison de contaminations résiduelles totales aux limites acceptables.

4. FICHES D'ÉCHANTILLONNAGE

Ces documents ont pour but de ne pas « surcharger » le protocole de validation.

Ils décrivent avec précision la manière d'échantillonnage de zones critiques de l'équipement et précisent le volume, le matériel à utiliser ainsi que les consignes de sécurité à suivre.

5. RAPPORT DE VALIDATION

Le rapport de validation est rédigé par les membres de validation de nettoyage. Il doit être rédigé en accord avec la procédure générale, le protocole de validation et les résultats obtenus.

Le rapport de validations est établi après la réalisation du nombre d'essai fixé par le protocole de validation.

Son objectif est de retranscrire les résultats de validation et de les confronter aux critères d'acceptations définis dans la stratégie de validation du nettoyage.

La conclusion de ce rapport devrait spécifier la réussite de la validation du procédé de nettoyage mais également de noter et justifier toute déviation observée ou en proposant des modifications ou améliorations de la procédure de nettoyage.

Le rapport de validation peut renfermer les grandes lignes suivantes :

- Informations générales :
 - Identification des équipements concernés par cette validation.
 - Références de procédures de nettoyage.
 - Critères de choix de la substance traceuse.
- Rappel du principe de la validation de nettoyage.
- Plan d'échantillonnage : description détaillée de chaque équipement concerné, description et localisation des points de prélèvement, techniques de prélèvement, nature de solvants utilisés pour le prélèvement, protocole de prélèvement, date et heure de réalisation de prélèvement.
- Critères d'acceptation.
- Résultats des analyses : revue des résultats de différentes analyses réalisées ainsi que les enregistrements obtenus.

- Evaluation des données : les résultats doivent être présentés de façon synthétique, les valeurs obtenues doivent être comparées et discutées par rapport aux limites acceptables fixées.
- Conclusion du rapport de validation : les conclusions de rapport doivent être claires et objectives. Elles doivent exprimer clairement si chaque élément concerné par cette validation est conforme ou non conforme aux critères d'acceptations définis.

Des propositions et des recommandations pour améliorer les procédures de nettoyage en cas de résultats non satisfaisants sont établies.

Les conclusions doivent affirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage mise en place.

Le rapport de validation doit être approuvé par l'équipe de validation, de la production, de contrôle de la qualité, de l'assurance de la qualité et de la maintenance.

V. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

La mise en place d'une stratégie de validation va avoir des répercussions sur le fonctionnement de l'industrie pharmaceutique. Le tableau suivant confronte les avantages et les inconvénients de la validation de nettoyage afin d'évaluer les conséquences et de mesurer l'impact dans la mise en place d'une stratégie de validation de nettoyage.

	Avantages	Inconvénients
Milieu	Optimisation des flux Meilleure maîtrise de l'environnement du procédé	-
Matériel	Optimisation des procédés de nettoyage	Immobilisation du matériel de production et d'analyse
Main d'œuvre	Valorisation de nettoyage en tant qu'activité pharmaceutique Valorisation de l'équipe de nettoyage	Nécessité de dégager du temps pour des différents acteurs Moyens nécessaires importants Nécessité d'un chef de projet
Méthodes	Conformité aux exigences réglementaires Meilleure connaissance du procédé Démonstration de l'efficacité et de la reproductibilité des procédés de nettoyage Gain de temps pour la recherche des causes en cas de la non-conformité Mise en place d'une méthodologie réutilisable	Bouleversement des plannings de production (désorganisation momentanée)
Coût	Réduction des coûts des contrôles, des temps d'analyse Optimisation et maîtrise des coûts de nettoyage	Diminution momentanée de la production Possibles investissements : - Remise en cause du matériel de nettoyage. - Remise en cause du matériel de production (matériel dédié, nouveau matériel d'analyse,...)

Tableau 14 : Avantages et inconvénients de la validation de nettoyage

QUATRIEME PARTIE
VALIDATION MICROBIOLOGIQUE
DE NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS
DE FABRICATION
AU SEIN DE SERVIER MAROC

I. PRESENTATION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Très souvent et encore trop souvent, la validation et en particulier la validation de nettoyage sont assez mal vécues par les industries pharmaceutiques.

Dés la création du site industriel SERVIER MAROC à Nouasseur (en 2002 après sept ans de travail en sous-traitance avec Maphar), les responsables de différents départements de l'industrie pharmaceutique sont intéressés à la validation de nettoyage des équipements de production car ils ont saisi les risques liés à la contamination croisée de produits résultée par le mauvais nettoyage des équipements, ainsi que le nombre important de retour des lots au niveau mondial.

SERVIER est le premier groupe pharmaceutique français indépendant et le deuxième groupe pharmaceutique au niveau mondial.

Aujourd'hui, SERVIER est présent dans 140 pays. 85% des boîtes de médicaments produites sont vendues à l'international et son chiffre d'affaire pour l'exercice 2007 / 2008 est de 3,7 milliards d'euros. Plus de 25 % de ce chiffre est consacré à la recherche et au développement.

Le nombre des spécialités fabriquées sur l'usine de Nouasseur est de 15 produits SERVIER et un produit fabriqué en sous-traitance pour la Marché français.

Trois produits finis SERVIER sont importés et distribués sur le marché Marocain.

Au Maroc, SERVIER est le premier laboratoire sur le marché de l'hypertension artérielle avec FLUDEX[®], COVERSYL[®], HYPERIUM[®] et BIPRETERAX[®].

Au sein de SERVIER MAROC, il n'y a que les formes pharmaceutiques solides (comprimés). L'annexe 3 décrit les spécialités de tous les produits fabriqués.

II. NOTION DE LA VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DE NETTOYAGE

La validation microbiologique de nettoyage des équipements de production dans un site industriel pharmaceutique, est de démontrer scientifiquement et de manière documentée, que les différentes étapes d'un procédé de nettoyage de l'équipement conduisent à obtenir une

surface ne comportant pas de contaminants microbiologiques supérieurs à une limite préalablement fixée et ceci de manière reproductible.

La validation microbiologique des procédés de nettoyage a pour objectif de vérifier si ces procédés permettent d'éliminer efficacement les résidus de produits et produits de dégradation étant à l'origine d'une prolifération microbienne.

III. PROGRAMME DE VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DU NETTOYAGE

Pour mener à bien la validation microbiologique de nettoyage, on a formé une équipe pluridisciplinaire de travail, réparti les responsabilités et désigné un responsable du projet de la validation microbiologique de nettoyage (qui était le responsable de contrôle de la qualité) pour coordonner les différentes actions qui sont complexes ou nécessitant d'intervention au cours de problèmes.

La validation microbiologique de nettoyage des équipements de production a pour finalité de prouver l'efficacité d'une procédure de nettoyage spécifique. Cette étude permet de prévenir la contamination microbiologique afin d'éviter l'altération de la qualité du produit fabriqué.

Dans le cadre du contrôle de la contamination microbiologique du produit à partir des équipements, des programmes de validation de nettoyage ont été établis et systématiquement appliqués pour démontrer l'efficacité des procédures de nettoyage utilisées dans le processus de production des médicaments.

Le programme de validation a comporté les étapes suivantes :

- **Pré-validation** : avant d'envisager toute validation de nettoyage, les conditions prérequis à l'opération de validation proprement dite doivent être réalisées et les éléments critiques de l'environnement de production doivent être identifiés.

La pré-validation consiste à décrire la procédure de nettoyage, identifier et qualifier les équipements de production, agents de nettoyage et personnel effectuant le nettoyage.

- **Elaboration de la procédure de validation** : c'est un document élaboré par l'équipe de validation définissant le plan directeur de validation du nettoyage.

Le plan directeur de validation décrit en détail les éléments suivants : identification des éléments concernés par cette validation, sélection des points de prélèvement, sélection du produit pire des cas représentatif des produits fabriqués, sélection des contaminants microbiologiques à rechercher, sélection des critères d'acceptation microbiologique, choix des méthodes de prélèvement, choix des méthodes d'analyse microbiologique, détermination du nombre d'essai,...

- **La rédaction et l'approbation du protocole de validation** : c'est un document écrit indiquant comment la validation de nettoyage sera effectuée et précisant notamment les paramètres d'essai, les caractéristiques du produit et d'équipement de production.

Ce document a été approuvé par le système d'assurance de la qualité avant d'être exécuté.

- **La mise en œuvre du protocole de validation** : c'est au cours de cette phase que l'opération de validation proprement dite a été réalisée en appliquant ce qui est déterminé dans le protocole de validation.

- **La rédaction et l'approbation du rapport de validation** : c'est un document décrivant l'analyse, la synthèse des données ou résultats obtenus lors de la mise en œuvre du protocole de validation.

Le rapport doit indiquer clairement si la procédure de nettoyage est validée ou non validée.

- **La maintenance de l'état validé** : ce document doit comporter les mesures à prendre pour suivre la validation, la revalidation et les actions correctives.

IV. ACTEURS DE LA VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DE NETTOYAGE

La validation microbiologique de nettoyage est une opération pluridisciplinaire qui a demandé la participation du responsable de contrôle de la qualité, de l'assurance de la qualité, de la production, opérateurs et techniciens de laboratoire de microbiologie, ... car le procédé de la validation est l'affaire de tous et pas seulement le département d'assurance de la qualité :

- **Le responsable de département de validation** : l'équipe de validation a identifié les éléments de base de processus de validation, les éléments critiques du processus de nettoyage, le champ d'application de la validation.

Ce département a rédigé le plan directeur de la validation (englobant les actions de validation qu'il faudra réaliser dans le cadre du projet de la validation), a planifié la validation en déterminant les exigences de chaque étape de validation, a évalué les moyens financiers et humains, ainsi que les temps nécessaires au bon déroulement de la validation, il a rédigé le protocole et le rapport de validation microbiologique de nettoyage des équipements de fabrication.

- **Le responsable de maintenance** : il a décrit le mode opératoire du matériel, a effectué les qualifications des locaux et des équipements concernés.

- **Le responsable de production** : il a rédigé les procédures de nettoyage et assuré une formation continue et adaptée aux besoins pour tout le personnel de son département.

Le service de production a eu en charge le fonctionnement et la maintenance des locaux et équipements, il est responsable de la détermination de paramètres critiques et vérification des spécifications qui garantissent la qualité de l'installation.

- **Le responsable de contrôle de la qualité** : il a déterminé les limites microbiologiques acceptables exigées par la Pharmacopée Européenne, a défini les méthodes d'échantillonnage pour la recherche de contaminants microbiologiques compte tenu du matériel et les points critiques de chaque équipement, a révisé et approuvé le protocole de validation.

- **Le responsable d'assurance de la qualité** : il a défini les critères d'acceptation microbiologiques et validé les modes opératoires et d'échantillonnage, a révisé et approuvé le protocole de validation.

V. PREREQUIS

La validation microbiologique de nettoyage des équipements de fabrication implique qu'une série des prérequis ait été maîtrisée.

L'absence de maîtrise de l'un de ces prérequis peut compromettre partiellement ou dans son intégralité la démarche de validation microbiologique du nettoyage.

1. ENVIRONNEMENT ET LOCAUX QUALIFIES

Les locaux de la fabrication sont situés dans un environnement qui, tient en compte les mesures nécessaires pour protéger la fabrication, ne présentent pas de risques de contamination pour les produits fabriqués.

Les locaux de SERVIER MAROC, sont disposés selon l'ordre logique des opérations de fabrication effectuées (en forme de U) et selon les niveaux de propreté requise.

Les locaux de fabrication sont équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux. Ils sont munis des systèmes clos permettant la maîtrise des flux d'air au cours des entrées et des sorties (SAS) : Des gradients de pression décroissants des locaux de fabrication vers les couloirs permettent de lutter contre la contamination aéroportée (ce sont des zones à atmosphère contrôlée ZAC).

La température, l'éclairage, l'humidité et la ventilation des locaux sont appropriés afin de ne pas affecter ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.

Les surfaces intérieures (sols, plafonds, murs,) sont lisses, exemptes de fissures ou de jointes ouverts et elles permettent un nettoyage aisé et efficace.

L'ensemble du système de traitement d'air (niveau d'empoussièrement, taux de renouvellement, cascades de pression) ainsi que la boucle d'eau purifiée ont été qualifiés préalablement à la mise en route de la démarche de validation microbiologique de nettoyage des équipements de fabrication.

2. PERSONNEL FORME ET QUALIFIE

L'établissement pharmaceutique dispose des opérateurs et des techniciens en nombre suffisant et possédant une longue expérience pratique au domaine de la production pharmaceutique.

Les opérateurs effectuant le nettoyage manuel (au sein de SERVIER MAROC, il n'y a que le nettoyage manuel) sont formés de manière périodique aux procédés de nettoyage (c'est-à-dire à la bonne application de la procédure de nettoyage établie) et au strict respect de différents paramètres influençant le rendement de nettoyage (température, temps, concentration de détergent, agitation mécanique,...).

La formation est assurée par le responsable d'assurance de la qualité et le responsable de la production. L'efficacité de la formation est vérifiée de façon répétée par le système d'assurance de la qualité.

Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène sont établis périodiquement au sein de l'industrie pharmaceutique : nécessité port de vêtements protecteurs, lavage adéquat de mains en utilisant de savons appropriés, et leurs désinfections en suivant des étapes illustrées par des portraits suspendus dans le site de fabrication.

Les techniciens de laboratoire de microbiologie, effectuant les prélèvements destinés à l'analyse microbiologique, ont été formés par le responsable d'assurance de la qualité et de contrôle de la qualité aux mesures à prendre au cours d'un prélèvement (port de masque, port de blouse propre, désinfection des mains après rinçage, port de gants stériles, interdiction de parler, tousser ou éternuer au cours d'un prélèvement,...), aux différentes techniques de prélèvement utilisées, aux points critiques de l'équipement à échantillonner, aux différentes méthodes de culture, aux conditions aseptiques de travail à suivre au cours d'un prélèvement destiné à l'analyse microbiologique.

3. EQUIPEMENTS À NETTOYER QUALIFIES

La configuration de chaque équipement de fabrication concerné est examinée.

Les points critiques ou les zones difficilement ou non accessibles sont précisés dans des schémas techniques appropriés.

Le matériel de fabrication au sein de **SERVIER MAROC** est conçu de façon à permettre un nettoyage facile et une inspection visuelle de l'équipement concerné par cette validation.

Les surfaces de l'équipement de fabrication sont lisses, faites de matériaux non réactifs (inox) et ne présentent aucun risque d'erreur ou de contamination de produit.

Les parties difficiles à nettoyer telles que les sacs des séchoirs à lit d'air fluidisé sont identifiées.

Tous les équipements impliqués dans le programme de validation microbiologique de nettoyage (équipements de fabrication, équipements intervenant au cours de l'analyse microbiologique tels que les étuves, autoclaves,...) font l'objet d'un programme préalable de qualification. Les équipements sont qualifiés, comme nous l'avons vu dans la partie de qualification du matériel, au point de vue d'installation, d'opération et de performance.

Des protocoles et des rapports de qualification de chaque équipement de fabrication concerné sont établis au sein de cet établissement pharmaceutique.

Lors de choix des points d'échantillonnage, les parties de l'équipement n'étant pas en contact direct avec le produit fabriqué mais dans lesquelles les produits peuvent se loger (jointes, arbres rotatifs) en favorisant une prolifération microbienne sont prises en compte.

4. MOYENS DE NETTOYAGE QUALIFIES

Le matériel de nettoyage tel que les chiffons, brosses à poils de nylon, éponges,...sont clairement identifiés, vérifiés et renouvelés à chaque procédé de nettoyage.

Le matériel de nettoyage est choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination de produit fabriqué.

Le matériel de nettoyage est sélectionné en fonction du niveau de risque pour le produit fabriqué et la surface à nettoyer.

L'eau purifiée utilisée, pour préparer la solution détergente, produite au sein de l'établissement pharmaceutique, est qualifiée et analysée de façon périodique par la recherche des contaminants microbiologiques selon les exigences de la Pharmacopée Européenne. [39]

Le détergent utilisé pour l'ensemble des équipements de fabrication est sous forme liquide possédant une formulation simple fournie par le fabricant.

Le certificat d'analyse, la composition qualitative et quantitative, le mode d'emploi, précautions de sécurité, la méthode d'analyse sont des documents fournis par le fabricant au site industriel pharmaceutique.

Le détergent utilisé pour le nettoyage de l'ensemble des équipements de fabrication est un détergent alcalin de marque Anios ND 7,85, soluble dans l'eau doué de propriétés désinfectantes, fongicides, bactéricides et non moussantes. Il agit par solubilisation et dégradation de souillures huileuses ou graisseuses.

Il est classé dans la catégorie de détergents alcalins faibles exempts de propriétés toxiques pour le personnel ou corrosives pour les surfaces à nettoyer.

La concentration de détergent utilisé est différente d'un équipement à l'autre : pour nettoyer le mélangeur-granulateur, la concentration de détergent est de 0,1 % par contre pour les autres équipements il est utilisé à une concentration de 0,33 %.

Le détergent utilisé au sein de l'établissement pharmaceutique est qualifié, des protocoles et rapports de validation ou de qualification de ce détergent sont déjà établis.

5. PROCEDURE DE NETTOYAGE DECRITE ET REALISTE

Tous les équipements de fabrication de l'établissement pharmaceutique sont nettoyés selon un mode de nettoyage manuel effectué par des opérateurs formés à la bonne application de la procédure de nettoyage.

L'efficacité de nettoyage manuel est conditionnée par le strict suivi des paramètres de nettoyage détaillés dans de procédures appropriées.

Le nettoyage de chaque équipement de fabrication fait l'objet d'une procédure de nettoyage décrivant les différentes parties de l'équipement à nettoyer, les critères d'acceptation à atteindre (le visuellement propre, absence d'odeur, taux de contamination résiduelle), les différentes étapes de nettoyage dans l'ordre chronologique à suivre et les paramètres de nettoyage à appliquer.

Les équipements faisant l'objet de cette validation sont nettoyés selon des procédures écrites détaillées et révisées de manière périodique par le système d'assurance de la qualité.

Le tableau suivant présente les références de procédures de nettoyage de chaque équipement de fabrication des comprimés non enrobés.

Équipement de fabrication concerné	Référence de la procédure de nettoyage
Pelle de pesée	FA 040
Mélangeur - Granulateur	FA 004
Séchoir à lit d'air fluidisé	FA 005
Calibreur	FA 038
Presse à comprimer	FA 010
Container	FA 040

Tableau 15 : Références des procédures de nettoyage des équipements de fabrication au sein de SERVIER MAROC

Les points clefs traités dans la procédure de nettoyage des équipements de fabrication au sein de cet établissement pharmaceutique sont :

- Objet : Nettoyage des équipements de fabrication.
- Niveau de propreté à atteindre : propreté visuelle, chimique, particulière et microbiologique.
- Décrire les équipements de fabrication à nettoyer avec les éléments constitutifs.
- Décrire le matériel de nettoyage.

- Décrire les agents de nettoyage ou les détergents en précisant les conditions d'emploi (température de l'eau purifiée, concentration de détergent, précautions de sécurité, mode de préparation de la solution détergente, ...).
- Décrire le mode opératoire proprement dit à suivre au cours de nettoyage manuel des équipements de fabrication.
- Préciser la durée de validité de nettoyage : après le nettoyage, conditions de stockage du matériel nettoyé.
- Qualifier et former le personnel.

-.....

Comme nous l'avons déjà vu, les opérateurs reçoivent une formation continue et vérifiable à la bonne application de procédures du nettoyage.

Généralement, le nettoyage de tous les équipements de fabrication au sein du site industriel passe par les étapes suivantes :

- Démonter l'équipement si nécessaire.
- Eliminer toute trace de poudre ou déchet par aspiration ou vidange des récipients ou encore en utilisant des papiers absorbants.
- Dépoussiérer les parties externes et le tableau de commande.
- Préparer la solution détergente comme décrit dans le mode d'emploi de détergent.
- Placer les pièces démontées (cuves, grilles, filtres,...), à la laverie où s'effectue le nettoyage à l'aide des éponges et une solution détergente apportée à une température spécifique dont les volumes d'eau et détergent sont déterminés et spécifiés à chaque équipement.
- Nettoyer l'équipement à l'aide d'une préparation détergente en respectant les paramètres de nettoyage décrits dans des procédures spécifiques.
- Effectuer un rinçage par l'eau purifiée pour éliminer la solution détergente.
- Essuyer par un chiffon propre et sec les parties rincées.

Après le nettoyage, l'opérateur remplit la fiche de suivi dans laquelle s'écrit : le nom, le numéro de lot de produit fabriqué ; date et heure de début et de fin de l'opération de nettoyage et le visa de l'opérateur effectuant le nettoyage.

6. MATERIEL DE PRELEVEMENT ET MILIEUX DE CULTURE QUALIFIES

Les différents matériels de prélèvement (boîte count tact, écouvillon stérile) sont validés afin de prouver que la contamination microbienne trouvée, après culture, ne provient pas de ces matériels mais de la surface à échantillonner.

Les milieux de culture utilisés au sein de l'établissement pharmaceutique sont validés selon des protocoles bien décrits en utilisant des souches bactériennes de référence.

VI. STRATEGIE DE LA VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DE NETTOYAGE

Chaque site industriel pharmaceutique adopte sa propre stratégie de validation du nettoyage en raison de la diversité de produits fabriqués, équipements concernés,...

1. EQUIPEMENTS CONCERNES

Tous les équipements de SERVIER MAROC impliqués dans la fabrication des comprimés nus ou non enrobés sont concernés par la validation microbiologique du nettoyage.

Les étapes de fabrication des comprimés nus, dans les équipements concernés par cette validation, sont décrites dans la figure suivante :

Etape de fabrication	Equipement concerné
Pesée de principes actifs et excipients	Pelle de pesée + Balance
Mélange de principes actifs + excipients	Mélangeur
Mouillage de mélange par un solvant approprié (le plus souvent l'eau purifiée)	Malaxeur
Granulation humide	Granulateur
Tamisage	Calibreur rotatif
Séchage	Séchoir à lit d'air fluidisé (LAF)
Compression rotative	Presse à comprimer rotative
Stockage des comprimés dans des cuves appropriées en attente de conditionnement	Container ou cuve de stockage des comprimés

Figure 11 : Etapes de fabrication des comprimés nus

Tous les équipements cités dans la figure12 sont nettoyés par des opérateurs bien formés aux risques de la contamination croisée, à la nécessité de porter des vêtements protecteurs, aux modes de préparation de la solution détergente, à la nécessité de changer le matériel de nettoyage (éponges, chiffons,...) d'une façon périodique et au respect des paramètres de nettoyage (temps, mode d'agitation, la température de l'eau de nettoyage ou de rinçage, la concentration de détergent...).

Au cours de nettoyage des équipements de fabrication, les opérateurs sont contrôlés quotidiennement par les superviseurs de production et d'assurance de la qualité

L'identification des points critiques et non critiques de chaque équipement concerné par cette validation est réalisée.

Pour chaque équipement, les surfaces à considérer sont celles étant en contact direct avec les produits fabriqués mais on a inclus aussi les surfaces étant indirectement en contact avec les produits au cours du processus de fabrication afin d'éviter la prolifération microbienne.

Les parties de tout équipement de fabrication sont nettoyés et classés en catégorie suivant la difficulté de nettoyage après des entretiens effectués avec les opérateurs et les superviseurs de l'établissement.

Le tableau suivant présente les résultats trouvés :

Equipement	Nettoyabilité
Pelle de pesée	++
Mélangeur- Granulateur	
- Cuve	+-
- Pale principale	--
- Emoteur	--
- Goulotte	+
Séchoir à lit d'air fluidisé (LAF)	
- LAF (partie supérieure)	--
- LAF (partie inférieure)	+
- Accessoires de LAF	+-
Calibreur rotatif	
- Trémie	+-
- Grille	-
Presse à comprimer	
- Trémie d'alimentation	+
- Distributeur supérieure	--
- Distributeur inférieure	+-
- Dépoussiéreur	+-
- Goulotte d'évacuation	--
Container ou cuve de stockage des comprimés	--

Tableau 16 : Mode de nettoyage des équipements de fabrication

-- : Très difficile

- : Difficile ++ : Très facile

+ - : Moyen

+ : Facile

De manière générale, pour valider une procédure de nettoyage, on se place dans les conditions les plus défavorables c'est-à-dire qu'on choisit, par exemple, pour les prélèvements destinés à l'analyse microbiologiques les endroits supposés plus contaminées.

Comme nous l'avons vu dans la figure 12, les équipements concernés sont :

- **La pelle de pesée** : un outil comprenant une manche et une extrémité platée, est un périmètre concerné par la validation microbiologique de nettoyage, car elle peut être une source de contamination croisée (au cours de pesée des ingrédients) si elle est mal nettoyée.



- **Le mélangeur – granulateur DIOSNA V250** : un équipement muni d'une cuve dans laquelle le mélange de principes actifs et les différents excipients est assuré grâce à une pale principale au fond et un émotteur situé dans la paroi interne de la cuve.

La granulation humide par l'eau purifiée est réalisée sur le même équipement afin de transférer la poudre en granulés.



- **Séchoir à lit d'air fluidisé (LAF) Aeromatic Scirocco 300** : est le moyen de séchage le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique.

Le séchoir à LAF est muni d'une cuve dans laquelle les granulés humides sont mis. La cuve a un fond perforé. Le support de LAF est traversé de haut en bas par de l'air chaud ce qui provoque un brassage humide jusqu'à dessiccation complète des granulés.



- **Calibreur rotatif IMA CCM-F** : Le calibreur est muni d'une trémie d'alimentation, une entretoise et un bras rotatif. Le calibreur assure le tamisage de granulés secs pour avoir la même granulométrie.

Les granulés sont récupérés dans des fûts appropriés en attente de la compression.



- **Presse à comprimer rotative PR24** : Elle est munie :

- d'un plateau circulaire horizontal ou couronne, tournant autour de son axe, constitue le support de matrices. A chaque matrice correspond un jeu de poinçons supérieurs et inférieurs qui tournent en même temps qu'elle.
- d'un système de distribution des grains (apportés par la trémie d'alimentation) représenté par un sabot fixe.
- d'une goulotte d'évacuation assurant la sortie de comprimés.
- d'un dépoussiéreur qui élimine les poussières collés aux comprimés avant leur stockage dans des cuves appropriées.



- **Container ou cuve de stockage des comprimés CMA700** : C'est une grande cuve dans laquelle les comprimés sont stockés avant leur conditionnement primaire ou secondaire.

Les points critiques de cette cuve et notamment les recoins sont difficilement accessibles à l'opérateur effectuant le nettoyage. Ces recoins peuvent favoriser une prolifération microbienne et donc une contamination microbiologique des comprimés nus d'où la nécessité d'inclure la cuve dans le procédé de la validation microbiologique de nettoyage.



2. CHOIX DE PRODUIT « WORST CASE » [42]

La procédure de nettoyage est validée dans le cas le plus défavorable en matière de risque de contamination. Cette condition implique de choisir un produit de référence pour la validation parmi la totalité des produits fabriqués afin de minimiser la quantité de validation nécessaire.

La méthode de groupage des produits est nécessaire quand un nombre important de produits est fabriqué au sein de plusieurs équipements.

Comme nous l'avons déjà vu dans la partie matrice équipement / produit, le choix d'un produit « worst case » représentatif de l'ensemble des produits a pour objectif de réduire le nombre d'essai à mettre en œuvre pour valider un équipement après son nettoyage. On ne validera que le produit pire des cas, les produits moins critiques sont alors validés.

La liste des produits fabriqués dans cet établissement pharmaceutique sont décrits dans l'annexe 3.

Tous les produits cités dans la l'annexe 3 sont de la même forme pharmaceutique (comprimés), fabriqués sur les mêmes équipements et nettoyés selon la même procédure de nettoyage.

Donc les trois conditions de choisir un produit « worst case », vues précédemment, sont réalisées.

On doit préciser les caractéristiques de chaque produit fabriqué : nature des principes actifs et/ou excipients (origine naturel ou synthétique), solubilité dans la solution détergente, difficulté de nettoyage, toxicité des principes actifs, fréquence de fabrication, taille de lot, ...

La sélection d'un produit « worst case » est basée sur la réalisation des conditions suivantes :

- Nature de principes actifs et / ou excipients : on prend généralement le produit contenant de matières premières d'origine naturelle car il peut favoriser la prolifération microbienne.
- Solubilité de principe actif dans l'eau : on prend le produit le moins soluble dans l'eau un produit de référence.
- Difficulté de nettoyage (en se basant sur l'expérience des opérateurs) : on prend généralement le produit le plus difficile à nettoyer.
- Toxicité de principe actif en se basant sur la DL_{50} : on prend le principe actif le plus toxique.
- Taille de lot (en nombre des comprimés) : on considère le lot de produit le plus important.
- Fréquence de fabrication : on prend le produit le plus fabriqué.

Le tableau suivant [42], décrit tous ces paramètres pour chaque produit fabriqué au sein de cet établissement pharmaceutique.

Produit fabriqué	Solubilité dans l'eau	Difficulté de nettoyage	Toxicité de PA (en se basant sur la DL50)	Fréquence de fabrication	Taille de lot (en nombre des comprimés)
ARCALION 200mg	---	Non	**	+	230000
BIPRETERAX	---	Non	**	+	125000
COVERSYL 4mg et COVERSYL 8 mg	+++	Non	**	++	700000
COVERSYL 5 mg et COVERSYL 10 mg	+++	Non	**	++	700000
DAFLON 500 mg	---	Non	*	+	152216
DIAMICRON 30mg à libération modifiée	---	Oui, produit collant	**	+++	1870000
DIAMICRON 80mg à libération modifiée	---	Oui, produit collant	**	++	625000
FLUDEX 1,5 mg à libération prolongée	---	Non	**	+	500000
MEDIATOR	-	Non	***	+	150000
PNEUMOREL 80 mg	+++	Non	***	+	340000
PRETERAX	---	Non	**	+	444444
STABLON	+++	Non	***	+	704000
TRIVASTAL 20 mg	---	Non	**	+	230000
TRIVASTAL 80 mg	---	Non	**	+	300000
VASTAREL 35mg à libération prolongée	+++	Non	**	++	500000

Tableau 17 : Critères de choix d'un produit « worst case »

En se basant sur les données de tableau 17, une stratégie de regroupement des produits ayant des caractéristiques communes (solubilité dans l'eau, difficulté de nettoyage, ...) est réalisée.

Le tableau suivant présente les résultats trouvés :

	Non solubilité dans l'eau	Difficulté de nettoyage	Toxicité de principe actif	Fréquence de fabrication	Taille de lot (nombre des comprimés)
Produits	ARCALION BIPRETERAX DAFLON 500mg DIAMICRON 30mg DIAMICRON 80 mg PRETERAX TRIVASTAL 20 mg TRIVASTAL 80 mg FLUDEX 1,5 mg MEDIATOR	DIAMICRON 30 mg DIAMICRON 80 mg	DIAMICRON 30 mg DIAMICRON 80 mg VASTAREL 35 mg ARCALION PRETERAX COVERSYL 4mg COVERSYL 5 mg COVERSYL 10 mg MEDIATOR TRIVASTAL 20 mg TRIVASTAL 80 mg FLUDEX 1,5 mg PNEUMOREL	DIAMICRON 30 mg DIAMICRON 80 mg VASTAREL 35 mg COVERSYL 4 mg COVERSYL 5 mg COVERSYL 10 mg	DIAMICRON 30 mg DIAMICRON 80 mg STABLON PRETERAX COVERSYL 4 mg COVERSYL 10 mg TRIVASTAL 20 mg FLUDEX 1,5 mg PNEUMOREL VASTAREL 35 mg

Tableau 18 : Regroupement des produits SERVIER MAROC

D'après le tableau 18, on constate que dix produits fabriqués dans l'établissement pharmaceutique sont insolubles dans l'eau : ARCALION, BIPRETERAX, DAFLON 500mg,

DIAMICRON 30mg, DIAMICRON 80 mg, PRETERAX, TRIVASTAL 20 mg, TRIVASTAL 80 mg, FLUDEX 1,5 mg et MEDIATOR.

D'après l'expérience des opérateurs, le nettoyage de l'équipement après la fabrication de DIAMICRON 30mg et DIAMICRON 80mg est très difficile et demande plus de temps et d'effort par rapport aux autres produits.

Le gliclazide (principe actif de DIAMICRON 30mg et DIAMICRON 80mg) se colle à la surface de l'équipement et notamment aux zones critiques et son élimination est difficile et demande un intérêt particulier (strict respect de la procédure de nettoyage et la supervision des opérateurs au cours de nettoyage est obligatoire).

En terme de toxicité (en se basant sur la DL_{50}), on constate que 13 produits fabriqués dans l'établissement pharmaceutique (ARCALION, COVERSYL 4mg, COVERSYL 5 mg, COVERSYL 8 mg, DIAMICRON 30 mg, DIAMICRON 80 mg, FLUDEX 1,5 mg, MEDIATOR, PNEUMOREL, PRETERAX, TRIVASTAL 20 mg, TRIVASTAL 80 mg et VASTAREL 35 mg) contiennent des principes actifs toxiques.

En résumé, le choix de produit « worst case » est basé principalement sur la solubilité de produit dans le solvant de nettoyage et sur la difficulté de nettoyage.

On constate, d'après le tableau 18 et l'expérience des opérateurs, que les deux produits DIAMICRON 30mg et DIAMICRON80mg réalisent ces deux conditions.

La taille de lot (en nombre des comprimés) de DIAMICRON 30mg est supérieure à celle de DIMAICRON 80mg. DIAMICRON 30 mg est plus fabriqué par rapport au DIAMICRON 80 mg.

Donc, le DIAMICRON 30 mg à libération modifiée est le produit pire des cas représentatif de toute la famille des comprimés fabriqués au sein de SERVIER MAROC.

Les produits les moins critiques que le produit pire des cas (DIAMICRON 30 mg à libération modifiée) fabriqué sur le même équipement et nettoyé selon la même procédure de nettoyage sont considérés comme validés.

Autrement dit, la validation de nettoyage des équipements de fabrication de DIAMICRON 30 mg à libération modifiée implique la validation des autres produits SERVIER MAROC.

3. CONTAMINANTS MICROBIOLOGIQUES RECHERCHES

Le plus souvent, on trouve une grande concentration de microorganismes dans le produit fini, la validation microbiologique de nettoyage des équipements de fabrication est réalisée pour prouver que les germes trouvés, après analyse microbiologique de produits fabriqués, ne proviennent pas de l'équipement mais d'une source extérieure (telle que les matières premières, mains des opérateurs, le non respect des conditions de stockage des comprimés avant le conditionnement,...).

Le problème majeur est que de seulement un germe microbien sur un équipement, pourrait en résulter des contaminants microbiens significativement plus élevés dans le produit médicamenteux fabriqué.

Le choix de contaminants microbiologiques est basé sur l'exigence de la Pharmacopée Européenne [39] pour le contrôle microbiologique de produits non stériles (comprimés).

Les microorganismes recherchés pour contrôler les produits finis non stériles sont les mêmes à dénombrer sur la surface des équipements de fabrication :

- Bactéries Gram négatives résistantes aux sels biliaires : ce sont des bactéries hôtes normaux ou pathologiques de tube digestif de l'homme, responsables le plus souvent des infections intestinales.
- Escherichia Coli : c'est une bacille Gram négative mobile, responsable des infections extra intestinales (urinaires, génitales, hépatobiliaires, méningée, septicémiques,...) et des infections intestinales (syndrome dysentérique, cholériforme ou gastro-entérite infantile chez le nourrisson).

- Salmonelles : ce sont des bacilles Gram négatives mobiles, responsables, le plus souvent, de la fièvre typhoïde.
- Staphylococcus aureus : cocci Gram positive immobile, non sporulée, il peut provoquer des lésions cutanées ou muqueuses en donnant des infections cutanées, sous cutanées, infections uro-génitales, pulmonaires, osseuses, sinusites, otites,...
- Pseudomonas aeruginosa : bacille Gram négative mobile, légèrement incurvée, non sporulée, elle préfère les milieux humides et notamment les surfaces non séchées de l'eau de rinçage.

Pseudomonas est responsable des infections cutanées, pulmonaires, nerveuses, endocardites, septicémies,...

4. PLAN D'ECHANTILLONNAGE

4.1. CHOIX DE METHODE DE PRELEVEMENT

Un examen visuel des zones visuellement accessibles de l'installation doit être effectué avant d'échantillonner la surface concernée, l'équipement doit être visuellement propre et dépourvu d'odeur.

Si le contrôle visuel est non satisfaisant, la procédure de nettoyage est modifiée jusqu'à ce que le contrôle visuel soit jugé satisfaisant après trois nettoyages successifs.

Lorsque l'installation est visuellement propre, l'étape de prélèvement par recherche des germes totaux et / ou spécifiés peut être engagée.

La méthode de prélèvement sélectionnée pour valider le nettoyage des équipements de fabrication par recherche de contaminants microbiologiques est celle du prélèvement direct de surface. Cette méthode a été sélectionnée pour les avantages suivants :

- Meilleure connaissance de la répartition de la contamination microbienne dans l'équipement.
- Possibilité de récupérer les contaminants microbiologiques directement en permettant une détection plus facile que dans le cas des eaux de rinçage.

- Les résultats permettront de vérifier en détail, d'une façon ciblée, l'efficacité de nettoyage.
- Le prélèvement de points critiques est facile à réaliser quand l'équipement est démonté.
- Méthode peu coûteuse en terme de matériel requis.

Mais c'est une méthode qui présente des inconvénients tels que :

- La nécessité d'avoir une surface plane au cours de prélèvement par gélose count tact.
- Le solvant de prélèvement (eau purifiée stérile) peut s'évaporer pendant l'écouvillonnage.
- Difficulté d'avoir le ménisque au cours de la préparation de la gélose count tact.

Les conditions aseptiques de prélèvement (nécessité de désinfecter les mains avant le port de gants, port de masque, port de blouse propre ou de blouse jetable, nettoyage et désinfection des locaux où résident les équipements de fabrication avant de procéder aux prélèvements) doivent être établis dans le protocole de validation.

Les prélèvements sont effectués 72 h après le nettoyage des équipements pour se situer dans le cas de durée maximale possible entre deux nettoyages.

a. Prélèvement par gélose count tact

On utilise des boîtes count tact telles que les boîtes RODAC, il s'agit de petites boîtes de Pétri (de diamètre de 5,5 cm) de surface de 25 cm² remplie de gélose.

Les boîtes sont remplies de la gélose de telle façon à avoir un ménisque convexe qui permet l'application directe du milieu de culture sur la surface à tester.

Le milieu de culture est un milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja, la gélose est non sélective (favorise la culture de tous les germes) et renferme des agents neutralisants vis-à-vis des traces de détergent, ces neutralisants inactivent la plupart des détergents et /ou désinfectants qui peuvent rester après rinçage final.

Afin d'évaluer la contamination microbienne, on applique l'agar directement sur la surface à tester sans pression et sans mouvement pendant 10 secondes pour préserver l'intégrité du ménisque. Les boîtes RODAC échantillonnées doivent être incubées le plus tôt possible.

La boîte RODAC permet une lecture directe du nombre des colonies obtenues.

b. Prélèvement par écouvillonnage

L'écouvillon utilisé est en coton-tige. Il doit répondre aux critères suivants :

- Etre compatible avec la surface à prélever ainsi que le contaminant microbiologique à échantillonner.
- Ne pas entraîner la dégradation du contaminant.
- Avoir un bon rendement de récupération.

L'écouvillon est humecté par l'eau purifiée stérile pour recueillir les microorganismes présents à la surface de l'équipement. On frotte l'écouvillon stérile sur la surface à prélever en stries parallèles rapprochées, en faisant tourner légèrement l'écouvillon mouillé, on répète l'échantillonnage de la même zone par des stries perpendiculaires pendant un temps déterminé (généralement 10 à 20 secondes).

L'écouvillon est alors plongé dans 2 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja (milieu d'enrichissement non sélectif).

On incube l'écouvillon à une température de 30 à 35 °C (température moyenne d'incubation de tous les germes spécifiés) pendant 5 jours (durée maximale de culture de tous les germes spécifiés).

L'écouvillonnage est plutôt une méthode qualitative par recherche de tous ou rien que pour des identifications.

Pour les deux types de prélèvement, les surfaces échantillonnées sont désinfectées par l'éthanol et nettoyés selon la procédure de nettoyage décrite pour chaque équipement.

L'écouvillonnage est utilisé lorsque la méthode de prélèvement par gélose count tact n'est pas accessible pour les zones critiques de l'équipement (recoins, jointes d'étanchéité,...) ou lorsqu'on cherche des germes spécifiques.

La méthode d'écouvillonnage n'est pas facile à standardiser en raison de :

- Force de frottement au cours de prélèvement n'est pas constante.
- La redéposition du contaminant microbiologique prélevé est possible.
- Geste et vitesse d'exécution sont peu reproductibles.

4.2. CHOIX DES POINTS DE PRELEVEMENT [43]

Une parfaite connaissance de la géométrie de chaque équipement utilisé pour la fabrication est obligatoire, non seulement pour réduire les points de prélèvement à effectuer sur chacun mais aussi pour optimiser les procédés de nettoyage.

Les prélèvements destinés à l'analyse microbiologique sont réalisés à la fin de nettoyage complet de chaque équipement.

Le choix des points de prélèvements sur chaque équipement est effectué sur la base de l'expérience des opérateurs en matière de nettoyabilité et sur la présence des zones de rétentions de produit qui peuvent être à l'origine d'une contamination microbienne inacceptable du produit fabriqué.

Le nombre de zones critiques et non critiques à considérer est en fonction de la taille et de la configuration de l'installation. Les zones de prélèvement sont choisies de manière à couvrir l'ensemble de l'installation.

Pour chaque équipement décrit précédemment, un classement prenant compte la difficulté de nettoyage et présence des zones de rétention de produit est établi (selon les tableaux 7 et 8 traités dans la partie de criticité du matériel).

Equipement Classement	Difficulté de nettoyage	Présence des zones de rétention de produits	Criticité globale
Pelle de pesée	Niveau 3	Niveau 3	9
Mélangeur-Granulateur DIOSNA V250	Niveau 1	Niveau 2	2
Séchoir à lit d'air fluidisé AEROMATIC SCIROCCO 300	Niveau 2	Niveau 2	4
Calibreur rotatif IMA CCM-F	Niveau 1	niveau 2	2
Presse à comprimer rotative PR24	Niveau 1	Niveau 2	2
Cuve de stockage des comprimés IMA	Niveau 2	Niveau 2	4

Tableau 19 : Criticité globale des équipements de fabrication de SERVIER MAROC

Plus le niveau est bas plus l'équipement est critique au point de vue nettoyabilité et présence des zones de rétentions de produit, c'est-à-dire que le mélangeur-granulateur, le calibreur rotatif et la presse à comprimer sont les équipements de fabrication les plus critiques, suivis du séchoir de lit d'air fluidisé et la cuve de stockage des comprimés.

La pelle de pesée est le matériel le moins critique.

Les points critiques et non critiques échantillonnés pour chaque équipement ainsi que les méthodes d'échantillonnage sont décrites dans le tableau suivant et l'emplacement de chaque point de prélèvement sur chaque équipement est décrit de l'annexe 4 à l'annexe 9.

Equipement concerné	Points de prélèvement	Partie de l'équipement	Méthode de prélèvement
Pelle de pesée	A	Surface latérale	Ecouvillonnage
	B	Surface inférieure	Count tact
Mélangeur-Granulateur DIOSNA V250	D1	Surface latérale de la cuve (pale principale)	Ecouvillonnage
	D2	Surface intérieure de la sortie	Ecouvillonnage
	D3	Goulotte de vidange	Ecouvillonnage
Séchoir à lit d'air fluidisé AEROMATIC SCIROCCO 300	L1	Surface intérieure de la cuve (partie conique)	Count tact
	L2	Surface intérieure de LAF (filtres)	Ecouvillonnage
	L3	Surface intérieure de fond de cuve	Ecouvillonnage
Calibre rotatif IMA CCM-F	C1	Grille	Ecouvillonnage
	C2	Surface intérieure de la sortie	Ecouvillonnage
Presse à comprimer rotative PR24	A1	Trémie d'alimentation	Ecouvillonnage
	D (sup)	Distributeur supérieur	Ecouvillonnage
	D (inf)	Distributeur inférieur	Ecouvillonnage
	T1	Tourelle supérieure	Ecouvillonnage
	G1	Goulotte de descente	Ecouvillonnage
Cuve de stockage des comprimés CMA	M1	Coin supérieur gauche (postérieur)	Ecouvillonnage
	M2	Coin supérieur droit (postérieur)	Ecouvillonnage
	M3	Coin supérieur gauche (antérieur)	Ecouvillonnage
	M4	Coin supérieur droit (antérieur)	Ecouvillonnage
	M5	Surface conique de sortie	Ecouvillonnage
	M6	Extrémité inférieure de sortie	Ecouvillonnage

**Tableau 20 : Points et Méthodes de prélèvement des équipements de fabrication de
SERVIER MAROC**

5. CRITERES D'ACCEPTATION MICROBIOLOGIQUE

La détermination des critères d'acceptation de la propreté des équipements est l'une des tâches les plus délicates lors d'une étude de validation de nettoyage.

Il est souhaitable qu'aucun contaminant microbiologique ne soit présent dans le produit médicamenteux fabriqué. Cependant, il est impossible de réunir cette condition.

Ainsi, des limites acceptables doivent être déterminées, afin d'évaluer l'ampleur des risques de contamination microbiologique entre les médicaments ayant des équipements en commun au cours de leurs fabrications.

Il convient d'établir des limites acceptables en fonction de la nature de contaminants microbiologiques (germes totaux et/ou germes spécifiés).

A cause de la diversité des équipements et des produits fabriqués dans l'industrie pharmaceutique, il n'est pas concevable de fixer des limites d'acceptation microbiennes des équipements de fabrication.

Les limites d'acceptation sont fixées par le fabricant en fonction de ses connaissances sur le matériel et les produits impliqués.

Les critères d'acceptation microbiologiques sont différents selon la méthode d'échantillonnage appliquée :

- Prélèvement par gélose count tact : après incubation des boîtes RODAC à la température et pendant la durée prédéterminées, le nombre de colonie toléré est de 20 UFC / boîte (c'est-à-dire sur une surface de 25 cm²) et aucun germe pathogène ne doit apparaître.
- Prélèvement par écouvillonnage : généralement, on suit les exigences de la Pharmacopée Européenne [39] pour le contrôle microbiologique de produits non stériles, après des repiquages sur des géloses sélectives à chaque bactérie, aucun germe pathogène ne doit être présent.

6. METHODE D'ANALYSE MICROBIOLOGIQUE

6.1. PRELEVEMENT PAR ECOUVILLONNAGE

Après incubation à une température de 30 à 35°C pendant 5 jours de la solution précédente (écouvillon plongé dans 2 ml de milieu liquide aux peptones de caséine et de soja), un examen de l'aspect du bouillon est effectué pour observer s'il y a présence ou absence de trouble.

À partir de ce bouillon, on procède à un repiquage, sur des géloses spécifiques pour chaque germe pathogène recherché :

- *Escherichia coli* : on repique sur du milieu gélosé de Mac Conkey, on incube à une température de 30 à 35 °C pendant 24 à 72 heures.

La croissance de colonies rouges à centre noir indique la présence possible d'*Escherichia coli*, à confirmer par des essais d'identification.

La zone échantillonnée est considérée comme étant « non contaminée » par *Escherichia coli* si on n'observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

- *Pseudomonas aeruginosa* : on repique sur du milieu gélosé Cétrimide, on incube à une température de 30 à 35°C pendant 24 à 72 heures.

La croissance de colonies indique la présence possible de *Pseudomonas aeruginosa*, à confirmer par des essais d'identification.

La zone échantillonnée est considérée comme étant « non contaminée » par *Pseudomonas aeruginosa* si on n'observe la présence d'aucune colonie ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

- *Staphylococcus aureus* : on repique sur du milieu gélosé Mannitol Sel, on incube à une température de 30 à 35°C pendant 24 à 72 heures.

La croissance de colonies jaunes / blanches entourées d'une zone jaune indique la présence possible de *Staphylococcus aureus*, à confirmer par des essais d'identification.

La zone échantillonnée est considérée comme étant « non contaminée » par *Staphylococcus aureus* si on n'observe la présence d'aucune colonie du type décrit ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

- Salmonelles : on repique le bouillon sur du milieu gélosé Xylose – Lysine – Désoxycholate (XLD), on incube à une température de 30 à 35°C pendant 24 à 48 heures.

La croissance de colonies rouges bien développées, avec ou sans centre noir, indique la présence possible des salmonelles, à confirmer par des essais d'identification.

La zone échantillonnée est considérée comme étant « non contaminée » par les salmonelles si on n'observe la présence d'aucune colonie de type décrit ou si les essais de confirmation de l'identification sont négatifs.

- Bactéries Gram négatives résistantes aux sels biliaires : on repique le bouillon aux peptones de caséine et de soja sur du milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose, on incube à une température de 30 à 35°C pendant 24 heures.

La croissance de colonies indique la présence possible des bactéries, à confirmer par des essais d'identification.

La croissance de colonie constitue un résultat positif. On repique sur des milieux gélosés spécifiés de germes et on procède à une identification des colonies obtenues.

La zone échantillonnée est considérée comme étant « non contaminée » si on n'observe la présence d'aucune colonie.

La composition de chaque milieu de culture selon la Pharmacopée Européenne [39] est décrite dans l'annexe 10.

6.2. PRELEVEMENT PAR GELOSE COUNT TACT

Après incubation de la gélose count tact à une température de 30 à 35 °C pendant 5 jours, on dénombre les colonies obtenues :

- Si le nombre de colonies est inférieur à 20 UFC / boîte et que après identification de ces colonies par des méthodes appropriées, aucun germe n'est pathogène, la zone

échantillonnée est considérée comme étant « propre », donc « non contaminée » par les germes.

- Si le nombre de colonies est supérieur à 20 UFC / boîte, la zone échantillonnée est considérée comme étant « non propre » ou contaminée par les germes.

Les colonies obtenues sont isolées par repiquage sur la gélose correspondante et identifiée pour rechercher les éventuels germes pathogènes.

Les méthodes d'identification des germes utilisées sont :

- Etude des caractères morphologiques des colonies : aspect des colonies, couleur, rugosité, étude microscopique des frottis ou après coloration de Gram, étude de la mobilité, ...
- Etude des caractères biochimiques : tests à l'oxydase, catalase, utilisation des galeries API.
- Etude de l'antibiogramme.

7. VALIDITE DE NETTOYAGE

Dans l'établissement pharmaceutique, des documents et des preuves sont établis attestant que le nettoyage de routine et l'entreposage de l'équipement ne permettront pas la prolifération microbienne.

Les équipements nettoyés sont stockés, dans des locaux appropriés, à l'état sec et aucune trace de l'eau stagnante n'est laissée après le nettoyage.

Compte tenu de la contrainte de la fabrication, le temps de latence maximal entre la fin de la production et le début de nettoyage n'excède pas les 24 à 48 h.

La validation microbiologique de nettoyage des équipements de fabrication est considérée conforme si après trois essais consécutifs :

- Les équipements sont visuellement propres et exempts d'odeur et,
- Si les résultats d'une contamination microbienne sont conformes aux spécifications établies.

VII. RESULTAT ET DISCUSSION

La validation microbiologique des équipements de fabrication est de démontrer de manière scientifique et documentée que les différentes étapes de procédé de nettoyage conduisent à obtenir une surface ne comportant pas de contaminants microbiologiques supérieurs à une limite préalablement fixée et ceci de manière reproductible.

Avant de procéder à une validation de nettoyage, il faut réaliser les conditions suivantes :

- Vérifier que les conditions prérequis (qualification des équipements, qualification des moyens de nettoyage, formation du personnel, qualification des locaux et environnement,...) à la validation microbiologique de nettoyage (pré-validation) sont réalisées.
- Déterminer un produit « worst case » représentatif de toute la famille de produits fabriqués sur des équipements communs, le DIAMICRON 30mg à libération modifiée réalise les conditions les plus défavorables en terme de nettoyabilité, solubilité dans l'eau, toxicité.
- Identifier les équipements de fabrication concernés par cette validation (pelle de pesée, mélangeur-granulateur, séchoir à lit d'air fluidisé, calibre rotatif, presse à comprimer rotatif, cuve de stockage des comprimés). Tous ces équipements sont nettoyés selon des procédures de nettoyage bien détaillées.
- Sélectionner les contaminants microbiologiques à rechercher (exigences de la Pharmacopée Européenne pour le contrôle microbiologique des produits non stériles) afin de prouver que les équipements ne présentent pas de risque de contamination microbiologique des produits fabriqués : Bactéries Gram négatives résistantes aux sels biliaires, Escherichia coli, Salmonelles, Staphylococcus aureus et Pseudomonas aeruginosa.
- Choisir les points de prélèvement sur chaque équipement : il est effectué sur la base de l'expérience des opérateurs en matière de nettoyabilité et sur la présence des zones de rétention de produit.

- Déterminer les méthodes de prélèvement à mettre en place (Prélèvement direct de surface) :
 - Prélèvement par gélose count tact.
 - Prélèvement par écouvillonnage.
- Déterminer les critères d'acceptation :
 - Par gélose count tact : < 20 UFC / 25cm² et absence de germes pathogènes
 - Par écouvillonnage : absence de germes pathogènes.
- Choisir la méthode d'analyse microbiologique : la méthode d'ensemencement direct est réalisée.

Les résultats trouvés pour chaque équipement de fabrication concernés par cette validation sont apportés dans le tableau suivant :

	Equipement visuellement propre	Absence d'odeur	Points de prélèvement	Partie de l'équipement	Type de prélèvement	Résultats				Conforme / Non Conforme
						Essai N°1	Essai N°2	Essai N°3	Essai N°4	
Pelle de pesée	Oui	Oui	A	Surface latérale	Ecouvillonnage	-	-	-		Conforme
			B	Surface inférieure de la pelle	Gélose count tact	10UFC/25cm ²	< 1UFC/25cm ²	<1UFC/25cm ²		Conforme
Mélangeur-granulateur DIOSNA V250	Oui	Oui	D1	Surface latérale de la cuve	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme
			D2	Surface inférieure de la sortie	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme
			D3	Goulotte de vidange	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme
Séchoir à lit d'air fluidisé (LAF) AEROMATIC SCIROCCO 300	Oui	Oui	L1	Surface intérieure de la cuve	Gélose count tact	<1UFC/25cm ²	<1UFC/25cm ²	<1UFC/25cm ²	<1UFC/25cm ²	Conforme
			L2	Surface intérieure de LAF	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme
			L3	Surface inférieure de fond de la cuve	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme
Calibreur rotatif IMA CCM-F	Oui	Oui	C1	Grille	Ecouvillonnage	-	-	-		Conforme
			C2	Surface intérieure de la sortie	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme

Tableau 21 (début): Résultats d'analyse microbiologique des équipements de fabrication de SERVIER MAROC

	Equipement visuellement propre	Absence d'odeur	Points de prélèvement	Partie de l'équipement	Type de prélèvement	Résultats				Conforme / Non Conforme
						Essai N°1	Essai N°2	Essai N°3	Essai N°4	
Presse à comprimer PR24	Oui	Oui	A1	Trémie d'alimentation	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme
			G1	Goulotte	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme
			T1	Tourelle	Ecouvillonnage	-	-	-	-	Conforme
			D (sup)	Distributeur supérieur	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme
			D (inf)	Distributeur inférieur	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme
Container ou cuve de stockage des comprimés IMA	Oui	Oui	M1	Coin supérieur gauche (postérieur)	Ecouvillonnage	-	-	-	-	Conforme
			M2	Coin supérieur droit (postérieur)	Ecouvillonnage	-	-	-	-	Conforme
			M3	Coin supérieur gauche (antérieur)	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme
			M4	Coin supérieur droit (antérieur)	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme
			M5	Surface conique de sortie	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme
			M6	Extrémité inférieure de sortie	Ecouvillonnage	+	-	-	-	Conforme

Tableau 21 (fin) : Résultats d'analyse microbiologique des équipements de fabrication de SERVIER MAROC

+ : Présence de germe

- : Absence de germe

D'après le tableau 21, on constate que le premier essai des prélèvements destinés à l'analyse microbiologique de tous les équipements de fabrication exceptés de la pelle de pesée, est non conforme aux critères d'acceptation microbiologiques prédéterminés.

Après une inspection effectuée par le responsable d'assurance de la qualité et de la production, l'opérateur effectuant le nettoyage de ces équipements n'a pas respecté les paramètres influençant le nettoyage ainsi que les étapes successives décrites dans la procédure de nettoyage (au cours de la préparation de la solution détergente, il a trop dilué le détergent dans l'eau) en raison de la contrainte de travail.

L'opérateur a été reformé par le responsable de l'assurance de la qualité à la nécessité de strict respect de la procédure de nettoyage en lui expliquant qu'un seul germe présenté à la surface de l'équipement peut provoquer une contamination microbienne du produit fabriqué ce qui peut causer des complications ou des infections mortelles aux patients et notamment chez les immunodéprimés.

Après des repiquages sur des milieux gélosés spécifiés pour chaque germe pathogène recherché, le deuxième, le troisième et le quatrième essai de tous les équipements de fabrication sont conformes et répondent aux critères d'acceptation microbiologiques préétablis.

La coloration de Gram de colonies obtenues au cours de premier essai donne les résultats présentés dans le tableau suivant :

Equipement	Points de prélèvement	Partie de l'équipement	Type de prélèvement	Type de colonie obtenue	Coloration de Gram
Mélangeur-Granulateur DIOSNA V250	D1	Surface latérale de la cuve	Ecouvillonnage	Cocci	Gram positif
	D2	Surface inférieure de la sortie	Ecouvillonnage	Cocci	Gram positif
	D3	Goulotte de vidange	Ecouvillonnage	Cocci	Gram positif
Séchoir à lit d'air fluidisé AEROMATIC SCIROCCO 300	L2	Surface intérieure de LAF	Ecouvillonnage	Cocci	Gram positif
	L3	Surface inférieure de fond de la cuve	Ecouvillonnage	Cocci	Gram positif
Calibre rotatif IMA CCM-F	C1	Grille	Ecouvillonnage	Bacille	Gram négatif
				Cocci	Gram positif
	C2	Surface intérieure de la sortie	Ecouvillonnage	Bacille	Gram négatif
				Cocci	Gram positif
Presse à comprimer rotative PR24	A1	Trémie d'alimentation	Ecouvillonnage	Cocci	Gram positif
	D (sup)	Distributeur supérieur	Ecouvillonnage	Cocci	Gram positif
	D (inf)	Distributeur inférieur	Ecouvillonnage	Cocci	Gram positif
	G1	Goulotte d'évacuation	Ecouvillonnage	Cocci	Gram positif
Container ou cuve de stockage des comprimés IMA	M3	Coin supérieur gauche (antérieur)	Ecouvillonnage	Cocci	Gram positif
	M4	Coin supérieur droit (antérieur)	Ecouvillonnage	Cocci	Gram positif
	M5	Surface conique de sortie	Ecouvillonnage	Cocci	Gram positif
	M6	Extrémité inférieure de sortie	Ecouvillonnage	Cocci	Gram positif

Tableau 22 : Identification de colonies obtenues au cours de l'analyse microbiologique des équipements de fabrication

D'après le tableau 22, on constate clairement que la plupart des équipements de fabrication sont contaminés par des cocci Gram positif sans provoquer une contamination des produits fabriqués (le contrôle microbiologique des comprimés est conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne).

Malheureusement, on n'a pas procédé à une identification de ces colonies puisque l'établissement pharmaceutique à l'époque, n'a pas des moyens d'identification (les réactifs des galeries d'identification ont été périmés).

On conclut qu'après trois essais consécutifs, les équipements de fabrication de SERVIER MAROC 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 SERVIER MAROC sont validées au point de vue microbiologique.

VIII. SYSTEME DOCUMENTAIRE

1. PROTOCOLE DE VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DE NETTOYAGE

Le protocole de validation microbiologique de nettoyage est établi et approuvé préalablement, il comprend en particulier :

- Conditions prérequis.
- Equipements de fabrication concernés.
- Références des procédures de nettoyage.
- Acteurs de la validation microbiologique de nettoyage.
- Justification du choix de la substance traceuse.
- Détermination des critères d'acceptation microbiologiques.
- Détermination des méthodes de prélèvement microbiologiques.
- Détermination des méthodes d'analyse microbiologiques.
- Plan d'échantillonnage.
- Contaminants microbiologiques recherchés.

2. RAPPORT DE VALIDATION MICROBIOLOGIQUE DU NETTOYAGE

Ce document rassemble et analyse les données brutes afin de conclure la validité de la procédure de nettoyage des équipements de fabrication.

Le rapport de la validation fixe également les conditions de revalidation des procédures de nettoyage, celles-ci seront revalidées en particulier lors :

- L'introduction d'un nouveau produit présentant des caractéristiques de solubilité plus critiques que le produit de référence.
- La modification majeure de la procédure de nettoyage.
- La modification critique de l'installation.

3. SUIVI DE L'ETAT DE VALIDATION DE LA PROCEDURE DE NETTOYAGE

Après chaque nettoyage, une vérification visuelle de l'état de propreté de l'équipement est effectuée et une date limite d'utilisation est déterminée.

L'équipement propre est protégé de toute contamination avant sa nouvelle utilisation. Des audits de nettoyage sont effectués dans le cadre d'audit annuel par le service d'assurance de la qualité afin de vérifier que la procédure de nettoyage est correctement appliquée, qu'elle ne subit qu'aucune déviation et que les documents de suivi sont correctement remplis par les opérateurs.



CONCLUSION

La propreté des équipements de production fait partie intégrante des processus de production des médicaments.

Le nettoyage est garant de la qualité du produit fabriqué. Il est donc primordial pour le site industriel pharmaceutique d'optimiser les procédés de nettoyage tant dans leur conception que dans leur application. Le nettoyage doit être considéré comme une étape de fabrication à part entière et non plus comme un « simple lavage ».

Une connaissance approfondie des sources de contamination et des zones critiques des équipements de production engendrant de difficultés et complexités permet de diminuer très sensiblement le risque de non qualité.

Comme toute autre opération pharmaceutique, l'opération de nettoyage doit faire l'objet d'une validation, et ce conformément aux exigences réglementaires. Face aux multiples réglementations applicables une étude approfondie a donc été nécessaire.

La validation de nettoyage doit être intégrée dans le cadre d'une politique globale de validation des procédés de nettoyage, après avoir identifié les besoins et les attentes de l'industrie pharmaceutique et s'assurer des moyens tant humains que financiers nécessaires à sa bonne exécution.

Les trois étapes clefs sont à la réussite d'une validation de nettoyage sont :

- La définition d'une politique globale de validation en identifiant les équipements à valider.
- Une revue précise et minutieuse des conditions prérequis (qualification du matériel, procédure de nettoyage et formation du personnel, validation des méthodes analytiques,...).
- L'élaboration de la stratégie basée sur le groupage et les pires des cas.

Il demeure important de garder à l'esprit que si cette stratégie globale permet de simplifier considérablement la validation, il faut éviter de faire de la sur-validation au risque de se retrouver dans des situations fortes complexes en cas de modification des procédés ou d'introduction de nouveaux produits.



RESUMES

RESUME

Titre : Validation de nettoyage des équipements de production dans l'industrie pharmaceutique

Auteur : Mlle Laïla LAFTINE

MOTS CLES: Validation de nettoyage – Bonnes pratiques de fabrication – Equipements de production

La validation occupe une position stratégique dans la maîtrise des procédures de nettoyage et assure une qualité constante et optimale aux médicaments fabriqués.

La validation doit être intégrée dans le cadre d'une politique globale de validation des procédés de nettoyage, après avoir identifié les besoins et les attentes de site industriel pharmaceutique et s'assurer des moyens tant humains que financiers nécessaires à sa bonne exécution.

Le nettoyage est l'élément principal du traitement curatif pour lutter contre la contamination des produits fabriqués à partir des surfaces générales et des équipements de production. Le nettoyage est une étape clef et obligatoire de tout procédé de fabrication. Il est garant de la qualité des produits fabriqués.

La validation du procédé de nettoyage des équipements de production est une opération multidisciplinaire, délicate et basée sur la recherche des traces de contaminants chimiques (résidus médicamenteux et agents de nettoyage), microbiologiques et particulaire.

C'est une action d'assurance de la qualité dont le but est de prouver l'efficacité des procédures de nettoyage des équipements de production.

La finalité de ce travail a été de proposer une stratégie éprouvée, basée sur l'étude de la réglementation et la compréhension du procédé de nettoyage, afin d'appréhender dans les meilleures conditions possibles, la mise en place d'une validation.

Les trois étapes clés sont à la réussite d'une validation sont :

- La définition d'une politique globale en identifiant les équipements de production à valider.
- Une revue précise et minutieuse des conditions prérequis à la validation de nettoyage (qualification du matériel, procédures de nettoyage, formation du personnel chargé de nettoyage, validation des méthodes analytiques,...).
- L'élaboration de la stratégie basée sur le regroupement et « les pires des cas ».

SUMMARY

Title: Validation of cleaning production equipment in the pharmaceutical industry

Author: Laila LAFTINE

Key-words: Validation of cleaning- Good manufacturing product- Equipment manufacturing

Validation occupies a strategic position in the control of cleaning procedures and ensures consistent quality and optimum drug manufactured.

The validation should be integrated as part of a comprehensive validation of cleaning processes, after identifying the needs and expectations of pharmaceutical industrial site and ensure resources both human and financial requirements for proper implementation.

Cleaning is the main element of cure to fight against the contamination of products made from the general area and production equipment. Cleaning is a key and mandatory step of any process of manufacture. It guarantees the quality of manufactured products.

The validation process for cleaning of production equipment is a multidisciplinary operation, sensitive and based on the search for traces of chemical contaminants (drug residues and cleaning agents), microbiological and particulate.

This action of quality assurance which aims to prove the effectiveness of cleaning procedures for equipment production.

The purpose of this work was to propose a proven strategy, based on the study of regulation and understanding of the cleaning process, to capture in the best possible conditions, the establishment of validation.

The three steps are key to a successful validation are:

- The definition of a comprehensive policy by identifying production equipment validation.
- An accurate and thorough review of the conditions prerequisite to cleaning validation (qualification of equipment, cleaning procedures, training of personnel responsible for cleaning, validation of analytical methods...).
- The development strategy based on clustering and "worst case".

ملخص

العنوان: المصادقة على تنظيف معدات الإنتاج في صناعة المستحضرات الصيدلانية

من طرف الأنسة: ليلى لفظين

الكلمات الأساسية: التحقق من صحة التنظيف--برنامج الرصد العالمي معدات

الإنتاج

يحتل التحقق من صحة النهج موقعا استراتيجيا في مجال السيطرة على التنظيف وإجراءات ضمان الجودة الأمثل بما يتفق و صناعة الأدوية .

ينبغي أن تكون هذه الإجراءات متكاملة كجزء شامل من التحقق من صحة النهج لعمليات التنظيف، بعد التعرف على الاحتياجات والتوقعات من موقع الصناعية الدوائية وضمان موارد كل الاحتياجات البشرية والمالية من أجل التنفيذ السليم.

التنظيف هو العنصر الرئيسي لمكافحة تلوث المنتجات المصنوعة من المجال العام ومعدات الإنتاج. التنظيف هو خطوة أساسية وإلزامية في أي عملية التصنيع من اجل ضمان جودة المنتجات المصنعة.

عملية التحقق من صحة تنظيف معدات الإنتاج هو عملية متعددة التخصصات وحساسة وتستند إلى البحث عن آثار الملوثات الكيميائية (بقايا الأدوية ومواد التنظيف) ، الميكروبيولوجية والجسيمات.

يهدف هذا الإجراء إلى ضمان الجودة التي تثبت فعالية الإجراءات اللازمة لتنظيف لإنتاج معدات.

الغرض من هذا العمل هو اقتراح إستراتيجية تجريبية، استنادا إلى دراسة التنظيم وفهم عملية التنظيف، لالتقاط في أفضل الظروف الممكنة، وإنشاء التحقق من صحة النهج المتبع.

الخطوات الثلاثة الآتية هن المفتاح لنجاح التحقق من صحة النهج المتبع:

- وجود سياسة شاملة تعرف معدات الإنتاج التي ينبغي التحقق من صحة تنظيفها.
- مراجعة دقيقة وشاملة للشروط المطلوبة قبل الشروع في دراسة صحة التنظيف (تأهيل المعدات، تنظيف الإجراءات ، تدريب الموظفين المسؤولين عن التنظيف، التحقق من تنظيف الطرق التحليلية ،...).
- تطوير إستراتيجية تقوم على التكتل و " دراسة أسوأ حالة".



ANNEXES

ANNEXE 1 (DEBUT) : COMPATIBILITE DES DETERGENTS ET LES SURFACES DE L'EQUIPEMENT A NETTOYER

		Métaux							Plastiques									
		Danger	Aluminium	Laiton	Bronze	Cuivre	Inox 304	Inox 316	ABS	Plexiglass	CPVC	Noryl	Nylon	Polycarbonate	Polyéthylène	TPX	Polypropylène	Polystyrène
Acides	Acide acétique	C	+	-	+	+	-	*	-	*	*	#	-	*	#	*	#	#
	Eau régale	C	-	-	-	-	-	-	-	*	*	#	-	*	#	*	#	#
	Acide chromique	C	-	-	-	-	+	+	-	+	+	#	-	*	+	*	+	+
	Acide chlorhydrique	C	-	-	-	-	+	+	-	+	+	#	-	*	+	*	+	+
	Acide fluorhydrique	C	-	-	-	+	+	+	-	+	+	#	-	*	+	*	+	+
	Acide nitrique	C	-	-	-	+	-	#	-	-	*	#	-	*	+	*	+	+
	Acide phosphorique	C	-	-	-	+	-	-	-	-	*	#	-	*	+	*	+	+
Acide sulfurique	C	-	-	-	+	-	-	-	-	*	#	-	*	+	*	+	+	
Caustiques	Ammoniaque	C	+	-	-	-	#	#	+	#	#	#	#	-	#	#	#	#
	Hydroxyde de potassium	C	-	-	-	+	+	#	+	#	#	#	+	-	#	#	#	#
	Soude caustique	C	-	-	+	-	+	+	=	#	#	#	*	-	#	#	#	#
Gaz	Air	O	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
	Gaz ammoniac	CP	#	-	-	-	#	#	+	#	#	+	#	-	#	#	#	#
	Argon	A	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
	Carbone de dioxyde	A	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#	#	#	#	#	#	#
	Carbone de monoxyde	FT	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
	Chlore	CT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Fluor	O	*	*	+	*	#	#	#	#	-	-	-	+	-	-	-	-
	Hélium	A	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
	Hydrogène	AF	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
	Acide hydrosulfurique	CF	#	#	#	#	#	#	+	#	#	-	-	+	-	-	-	-
	Méthane	AF	#	#	#	#	#	#	#	#	#	-	-	+	-	-	-	-
	Azote	A	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
	Oxyde d'azote	O	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
	Ozone	O	+	#	+	#	+	#	#	#	#	#	+	-	-	-	+	-
Propane	AP	#	#	#	#	#	#	#	-	#	#	#	+	-	-	-	-	
Oxydants	Peroxyde d'hydrogène	O	-	-	+	-	+	*	#	#	#	#	-	#	-	*	*	#
	Hypochlorite de sodium	O	-	-	+	-	*	*	+	#	*	#	-	+	-	#	*	#
Sels	Explosif ANC		+	-	-	-	#	#	#	#	#	#	-	#	-	#	#	#
	Sulfate d'ammonium		-	-	-	-	#	+	#	#	#	-	#	-	#	#	#	#
	Carbonate de sodium		-	+	#	#	#	#	*	#	#	#	#	#	#	#	#	#
Solvants	Acétone	F	#	#	#	#	#	#	-	-	-	-	#	-	#	-	#	-
	Tétrachlorure de carbone	T	-	#	#	#	+	+	-	+	-	-	-	-	#	-	-	-
	EDI		#	#	#	+	#	+	#	+	-	-	-	-	#	-	-	-
	Alcool éthylique	F	+	#	#	#	#	#	#	+	+	#	#	+	#	#	#	#
	Glycol		#	+	#	#	+	+	+	#	+	#	#	+	#	#	#	#
	Glycérine		#	+	#	#	#	#	+	#	#	#	#	#	+	#	#	#
	Alcool isopropyle	F	+	#	#	+	+	+	+	+	+	#	-	#	#	#	#	#
	Kérosène	F	#	#	#	+	#	#	+	#	#	-	#	*	#	#	#	#
	Alcool de méthylène	FT	#	#	#	+	#	#	-	+	#	-	#	+	#	#	#	#
	Cétone de méthylène éthylène	F	+	#	#	#	#	#	-	-	-	-	+	-	#	+	-	-
	Toluène	F	#	#	#	#	#	#	-	-	-	-	#	-	#	-	-	-
Trichoroéthane	A	-	-	#	#	+	+	-	-	-	-	+	-	#	-	+	-	

ANNEXE 1 (FIN) : COMPATIBILITE DES DETERGENTS ET LES SURFACES DE L'EQUIPEMENT A NETTOYER

		Plastiques (suite)						Caoutchoucs et synthétiques										
		PPS (Ryton)	PVC	PVC statique	PVDF (Kynar)	Styrène acrylonitrile	Teflon, PTFE	Pebunan	EPDM	Hyalon	Caoutchouc naturel	Néoprène	Nitrile	PVA (alcool polyvinylique)	Tygon	Silicone	Viton	
Acides	Acide acétique	#	-	#	*	#	#	+	#	*	*	+	-	-	-	+	+	
	Eau régale	#	*	#	#	#	#	+	+	+	*	+	-	-	-	+	+	
	Acide chromique	#	*	#	#	#	#	-	+	+	#	+	-	-	-	+	+	
	Acide chlorhydrique	#	*	#	#	#	#	+	*	*	#	+	-	-	-	+	+	
	Acide fluorhydrique	*	*	*	*	*	#	-	*	*	-	*	*	-	-	-	+	+
	Acide nitrique	+	*	#	*	+	#	-	*	*	-	*	*	-	-	-	+	+
	Acide phosphorique	#	+	#	+	#	#	-	+	+	+	+	#	-	-	-	#	#
Acide sulfurique	#	*	*	*	#	#	*	*	*	-	*	-	-	-	-	-	#	
Caustiques	Ammoniaque	#	*	#	#	#	#	#	#	-	#	#	-	#	#	#	#	
	Hydroxyde de potassium	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#	#	-	#	#	+	+	
	Soude caustique	#	#	#	*	#	#	*	+	#	#	#	-	+	#	#	+	
Gaz	Air	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	
	Gaz ammoniaque	#	#	#	-	#	#	+	#	-	#	#	#	#	#	+	-	
	Argon	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	
	Carbone de dioxyde	#	#	#	*	#	#	#	+	*	*	*	#	#	#	#	#	
	Carbone de monoxyde	#	#	#	*	#	#	#	+	*	*	*	#	#	#	#	#	
	Chlore	-	-	-	*	#	#	+	#	-	+	*	#	+	-	-	#	
	Fluor	-	-	-	*	#	#	+	#	-	+	*	#	+	-	-	+	
	Hélium	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	
	Hydrogène	#	#	#	#	#	#	#	#	*	#	#	#	#	#	+	+	
	Acide hydrosulfurique	#	#	#	#	#	#	-	+	+	+	#	#	#	-	+	-	
	Méthane	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#	#	#	#	#	
	Azote	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#	#	#	#	#	
	Oxyde d'azote	#	*	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	
	Ozone	#	+	#	#	#	#	-	#	#	-	+	#	#	#	#	#	
Propane	#	#	#	#	#	#	#	-	#	-	#	#	#	#	#	#		
Oxydants	Peroxyde d'hydrogène	#	#	*	#	#	#	-	*	-	+	+	#	-	+	*	#	
	Hypochlorite de sodium	#	#	#	#	#	#	+	+	*	+	+	-	+	+	+	#	
Sels	Explosif ANC	#	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	-	#	+	+	#	
	Sulfate d'ammonium	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#	-	#	+	+	+	
	Carbonate de sodium	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	-	+	#	#	#	
Solvants	Acétone	#	-	-	-	-	#	-	#	+	+	+	-	-	+	-	-	
	Tétrachlorure de carbone	#	-	-	-	-	#	+	+	-	-	-	-	-	+	-	#	
	EDI	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	-	-	+	+	+	
	Alcool éthylique	#	+	#	#	+	#	+	#	#	#	#	-	+	+	+	+	
	Glycol	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	+	+	+	+	+	
	Glycérine	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	+	+	+	+	+	
	Alcool isopropyle	#	+	#	*	#	#	+	#	#	#	#	+	#	#	#	#	
	Kérosène	#	+	#	#	#	#	#	#	#	#	#	+	-	-	-	#	
	Alcool de méthylène	#	+	#	#	-	#	+	#	-	-	#	#	+	-	-	+	
	Cétone de méthylène éthylène	#	-	-	-	-	#	-	#	-	+	-	+	-	-	-	-	
Toluène	#	-	-	-	-	#	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+		
Trichloroéthane	#	-	#	#	#	#	-	-	-	-	-	+	+	-	-	#		

Pas d'effet remarquable. + Effet mineur ou léger changement en apparence ou propriétés. Tests à pratiquer avant exposition répétée. * Pas d'effet notifiable en cas de faible concentration et température ambiante. Effets modérés à sévères en cas de forte concentration et/ou haute température. Tests avant utilisation. - Effet sévère ou dégradation, exposition à éviter.

ANNEXE 2 : CONTROLE DES CARACTERISTIQUES DES METHODES D'ANALYSE [26]

Les méthodes d'analyse utilisées doivent faire l'objet d'une validation et doivent être validées avant le début de la validation de nettoyage.

En général, la validation des méthodes d'analyse porte sur les caractéristiques suivantes.

- Exactitude.
- Précision : Répétabilité et précision intermédiaire.
- Spécificité.
- Limite de détection.
- Limite de quantification ou de dosage.
- Linéarité.
- Domaine d'utilisation.

1. SPECIFICITE

La spécificité est la propriété que fait qu'une méthode d'analyse rend compte de la substance analysée en présence d'autres composantes normalement présentes, ces dernières peuvent inclure des impuretés, des produits de dégradation, la matrice,...

Il convient d'évaluer la spécificité des tests d'identité, de dosage des impuretés et de la teneur. Le choix des moyens utilisés pour démontrer la spécificité dépend de l'objectif de la méthode d'analyse.

Il n'est pas toujours possible de démontrer qu'une méthode d'analyse présente une spécificité pour une substance à analyser (discrimination totale). Le cas échéant, il est recommandé d'utiliser deux méthodes ou plus pour obtenir le degré de discrimination voulu.

1.1. TEST D'IDENTIFICATION

Les tests d'identité acceptables doivent permettre de distinguer les uns des autres les composés de structure très proches susceptibles d'être présents dans un échantillon. Le pouvoir discriminant d'une méthode est confirmé lorsqu'on obtient avec la méthode en question des résultats positifs (peut-être par comparaison à un étalon de référence connu) pour les échantillons renfermant la substance analysée doublés à des résultats négatifs pour les échantillons n'en renfermant aucune. On peut en outre soumettre à l'épreuve d'identification des substances semblables ou très proches de la substance à analyser pour bien vérifier qu'ils ne donnent pas de réaction positive. Le choix des substances apparentées susceptibles d'influencer les résultats de l'analyse doit être fondé sur une appréciation scientifique éclairée dans laquelle on a tenu compte de l'influence que peuvent avoir les substances en question.

1.2. TENEUR ET DOSAGES DES IMPURETES

Pour démontrer la spécificité des méthodes chromatographiques, il convient de présenter des chromatogrammes représentatifs où chacune des composantes est adéquatement identifiée. Des considérations semblables s'appliquent aux autres méthodes de séparation.

L'évaluation des séparations chromatographiques déterminantes doit être aussi poussée qu'il est nécessaire. On peut démontrer la spécificité de ces méthodes en les utilisant pour séparer deux des composantes dont les pics d'élution sont les plus proches l'un de l'autre.

Si la méthode de détermination de la teneur n'est pas spécifique, il faut des tests complémentaires pour obtenir une spécificité totale. Par exemple, si on dose une substance médicamenteuse par un titrage, on peut compléter en ajoutant un test de dosage approprié pour les impuretés.

La validation des méthodes de détermination de la teneur et des méthodes d'analyse des impuretés se fait suivant une approche semblable :

1.2.1. LORSQUE LES IMPURETES SONT DISPONIBLES

S'il est possible d'obtenir des impuretés, on doit alors démontrer que la méthode de détermination de la teneur permet de faire la distinction entre la substance à analyser, les impuretés et (ou) les excipients; pour y faire, on enrichit la substance pure (substance médicamenteuse ou produit fini) en y ajoutant une quantité adéquate d'impuretés et (ou) d'excipients, puis on démontre que ces composantes additionnelles n'influencent pas sur les résultats obtenus pour la teneur (par comparaison aux résultats obtenus avec des échantillons non enrichis). Pour le test des impuretés, on peut mettre en évidence les propriétés de discrimination de la méthode en ajoutant à la substance médicamenteuse ou au produit fini une quantité adéquate d'impuretés pour ensuite démontrer que les différentes impuretés présentes sont séparées les unes des autres et (ou) des autres composantes dans la matrice de l'échantillon.

1.2.2. LORSQUE LES IMPURETES SONT NON DISPONIBLES

S'il est impossible d'obtenir des étalons d'impuretés ou de produits de dégradation, on peut démontrer la spécificité de la méthode en comparant les résultats obtenus avec des échantillons renfermant des impuretés ou des produits de dégradation aux résultats obtenus avec une autre méthode d'analyse bien connue, par exemple, une méthode de la pharmacopée ou une autre méthode validée (méthode indépendante). S'il y a lieu, un certain nombre d'échantillons analysés par les deux méthodes doivent avoir été exposés à des conditions de stress : lumière, chaleur, humidité, hydrolyse acide-base et oxydation.

- Pour la teneur, comparer les résultats obtenus par les deux méthodes.
- Pour l'analyse des impuretés, comparer les profils.

Une évaluation de pureté des pics peut être utile pour démontrer que le pic chromatographique correspondant à la substance à analyser n'est pas attribuable à plus d'une substance (par exemple : spectrométrie de masse, réseau de diodes).

2. LINEARITE

La linéarité d'une procédure d'analyse est sa capacité, à l'intérieur d'un certain intervalle d'obtenir des résultats directement proportionnels à la concentration en substance à examiner dans l'échantillon.

Il convient de déterminer s'il y a linéarité dans la totalité de l'écart d'utilisation de la méthode d'analyse. On peut démontrer l'existence d'une relation linéaire en appliquant la méthode proposée directement à la substance médicamenteuse (en diluant une solution mère étalon) et (ou) en utilisant des portions pesées individuellement de mélanges synthétiques réunissant les composantes du produit fini. Cette dernière approche peut être évaluée dans le cadre de la détermination de l'écart d'utilisation.

On évalue la linéarité par l'examen visuel d'une courbe des valeurs du signal analytique tracées en fonction de la concentration de la substance à analyser. Si la relation est linéaire, les résultats doivent être évalués au moyen des méthodes statistiques appropriées, comme, par exemple, la régression des moindres carrées. Dans certains cas, pour mettre en évidence la linéarité entre les résultats de teneur et les concentrations, il faut soumettre les données à une transformation mathématique avant de faire l'analyse de régression. Enfin, les paramètres de la courbe de régression peuvent donner une estimation mathématique du degré de linéarité.

Il faut déterminer le coefficient de corrélation, le point d'interception sur l'axe des y, la pente de la courbe de régression, ainsi que la somme des carrés des résidus. Un graphique représentant les données doit être inclus. De plus, l'analyse de l'écart entre les valeurs réelles et la courbe de régression peut aussi être utile.

Certaines analyses, par exemple les tests immunologiques, ne présentent aucune forme de linéarité, quelle que soit la transformation qu'on fait subir aux données. Lorsque c'est le cas, les résultats sont représentés par la fonction appropriée de la concentration (quantité) de la substance à analyser dans l'échantillon.

Il est recommandé d'utiliser au moins cinq concentrations pour la démonstration de la linéarité. Il faut justifier toutes autres approches.

3. ÉCART D'UTILISATION

Le domaine d'utilisation d'une méthode d'analyse est l'intervalle entre la concentration la plus élevée et la concentration la plus faible de la substance analysée.

L'écart d'utilisation de la méthode est habituellement établi d'après la linéarité et dépend de l'usage auquel la méthode est destinée. On détermine l'écart d'utilisation en confirmant que la méthode permet d'atteindre un degré acceptable de linéarité, d'exactitude et de précision lorsqu'elle est appliquée à des échantillons renfermant des quantités de la substance à analyser comprises entre les extrêmes des limites ou aux limites d'utilisation spécifiées pour la méthode d'analyse.

Les valeurs minima suivantes doivent être évaluées comme valeurs limites de l'écart d'utilisation :

- Pour la teneur d'une substance médicamenteuse ou d'un produit fini (médicament): normalement de 80 à 120 % de la concentration analysée;
- Pour l'évaluation de l'uniformité de teneur au moins de 70 à 130 % de la concentration analysée, à moins qu'un écart plus étendu soit mieux appropriée pour la forme posologique considérée (p. ex. s'il s'agit d'un aérosol-doseur);
- Pour le test de dissolution : valeurs limites spécifiées $\pm 20\%$ p. ex., si, pour un produit à libération contrôlée, les normes indiquent des valeurs de 20 % après 1 heure et de 90 % après 24 heures, l'écart d'application à valider doit être de 0 à de 110 % de la déclaration d'étiquette. Pour le dosage d'une impureté : l'écart du niveau de sa teneur à 120 % de la limite établie ;
- Pour les impuretés ayant une activité exceptionnelle, une action toxique ou des effets pharmacologiques imprévus, la limite de détection et de teneur doit correspondre au niveau où ces impuretés doivent être contrôlées.

4. EXACTITUDE

L'exactitude exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur qui est acceptée soit comme une valeur conventionnellement vraie (standard interne de l'entreprise), soit comme une valeur de référence acceptée (standard international) et la valeur trouvée (valeur moyenne) obtenue en appliquant la procédure d'analyse un certain nombre de fois. L'exactitude doit être vérifiée dans l'écart d'utilisation de la méthode d'analyse.

4.1. TENEUR

4.1.1. SUBSTANCE MEDICAMENTEUSE

L'exactitude peut être évaluée par diverses méthodes :

1. Application de la méthode à une substance de pureté connue (p. ex. une substance de référence);
2. Comparaison des résultats obtenus de la méthode à valider avec ceux obtenus par une méthode bien caractérisée, dont l'exactitude est indiquée et (ou) définie (voir méthode indépendante, section 1.2.);
3. Déduction de l'exactitude après avoir établi la précision, la linéarité et la spécificité de la méthode en question.

4.1.2. PRODUIT FINI

L'exactitude peut être évaluée par diverses méthodes :

1. Application de la méthode à des mélanges synthétiques réunissant les composantes du produit fini auxquels ont été ajoutées des quantités connues de la substance médicamenteuse à analyser ;

2. Lorsqu'il est impossible d'obtenir des échantillons de toutes les composantes du produit fini, il peut être acceptable d'ajouter au produit fini des quantités connues de la substance à analyser, ou de comparer les résultats obtenus avec ceux obtenus avec une autre méthode bien caractérisée dont l'exactitude est indiquée et (ou) définie (voir méthode indépendante, section 1.2);
3. Déduction de l'exactitude après avoir établi la précision, la linéarité et la spécificité de la méthode en question.

4.2. IMPURETES (DETERMINATION QUANTITATIVE)

Pour évaluer l'exactitude de la méthode, utiliser des échantillons (de la substance médicamenteuse ou du produit fini) enrichis de quantités connues d'impuretés.

Lorsqu'il est impossible d'obtenir des échantillons de toutes les impuretés et (ou) de tous les produits de dégradation, il est acceptable de comparer les résultats obtenus avec ceux obtenus par une méthode indépendante. On peut aussi utiliser le facteur de réponse de la substance médicamenteuse.

Il faut décrire clairement comment les impuretés seront dosées, individuellement ou globalement (par exemple en pourcentage du poids (poids/poids) ou d'un pourcentage d'aire), toujours par rapport à la substance principale.

4.3. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES DONNEES

Pour évaluer l'exactitude de la méthode à valider, il est recommandé d'utiliser au moins 9 résultats obtenus par l'analyse d'au moins 3 concentrations englobant l'écart d'utilisation (c'est-à-dire 3 concentrations avec 3 échantillons chacune).

Pour exprimer l'exactitude, il est recommandé de déclarer le pourcentage de récupération de la substance dont une quantité connue a été ajoutée à l'échantillon, ou la différence entre la valeur moyenne et la valeur considérée comme véritable avec les intervalles de confiance correspondantes.

5. PRECISION

La précision d'une méthode d'analyse correspond au degré de concordance (degré de dispersion) entre les résultats de mesure obtenus par l'analyse individuelle de plusieurs prélèvements d'un même échantillon homogène, prélevé dans des conditions prescrites.

La validation des méthodes d'analyse de la teneur et de la détermination des impuretés comprend une évaluation de leur précision.

5.1. REPETABILITE

La répétabilité est une expression de la précision de l'analyse lorsque celle-ci est reprise dans les mêmes conditions de réalisation, après un court intervalle de temps. La répétabilité est aussi désignée par « précision intra-analyse ».

Pour évaluer la répétabilité il faut :

1. Au moins 9 mesures englobant l'écart d'utilisation de la méthode (c'est-à-dire 3 concentrations avec 3 échantillons chacune);
2. Au moins 6 mesures d'une concentration à 100 % de la teneur escomptée.

5.2. PRECISION INTERMEDIAIRE

Il peut être nécessaire de déterminer la précision intermédiaire de la méthode à valider, tout dépendant des conditions dans lesquelles elle sera utilisée. Le parrain doit évaluer l'influence que peuvent avoir les phénomènes aléatoires sur la précision de la méthode. En général, il faut considérer différents jours, différents analystes, différents instruments. Il n'est pas nécessaire d'évaluer individuellement chacun de ces facteurs. Il est recommandé de préparer un plan (matrice) d'expérimentation.

5.3. REPRODUCTIBILITE

On évalue la reproductibilité à partir d'une épreuve inter-laboratoire. Il faut évaluer ce facteur lorsque la méthode à valider doit être normalisée, par exemple, pour figurer sur la liste des méthodes recommandées dans les pharmacopées. Les données de reproductibilité ne font pas partie de la demande d'approbation.

5.4. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES DONNEES

Il est recommandé d'indiquer l'écart-type, l'écart-type relatif (coefficient de variation) et l'intervalle de confiance pour chaque type de précision évalué.

6. LIMITE DE DETECTION

La limite de détection d'un dosage est la concentration minimale qui peut être détectée mais pas nécessairement quantifiée comme une valeur exacte. Le seuil de détection est généralement un paramètre des essais limites.

La limite de détection peut être déterminée par diverses méthodes, l'approche variant selon que la méthode à valider fait intervenir ou non des instruments. Des approches sont énumérées ci-dessous, mais d'autres méthodes peuvent aussi être acceptables.

6.1. EVALUATION VISUELLE

La limite de détection des méthodes ne faisant pas intervenir d'instruments peut être déterminée par évaluation visuelle ; cette approche peut aussi être employée pour des méthodes faisant intervenir des instruments.

Pour déterminer la limite de détection, on analyse des échantillons renfermant des concentrations connues de la substance à analyser et l'on détermine la concentration minimum à laquelle la substance peut être détectée de façon fiable.

6.2. APPROCHE DU RAPPORT SIGNAL / BRUIT

Cette approche ne convient qu'aux méthodes d'analyse avec un bruit de fond. Pour déterminer le rapport signal/bruit, on compare le signal obtenu avec des échantillons contenant de faibles concentrations connues de la substance à analyser au signal obtenu avec des blancs, et on détermine la concentration la plus faible à laquelle la substance peut être détectée de façon fiable. En général, un rapport signal/bruit de 3 ou 2 pour 1 est considéré comme acceptable pour l'estimation de la limite de détection.

6.3. APPROCHE DE L'ECART-TYPE DE LA REPONSE ET DE LA PENTE DE LA COURBE D'ETALONNAGE

La limite de détection (LD) peut être représentée par la formule suivante :

$$LD = [3,3 * (\sigma)] / P$$

Où σ = écart-type de la réponse

P = pente de la courbe d'étalonnage

On peut estimer la pente (P) de la courbe d'étalonnage de la substance à analyser. La valeur de l'écart type (σ) peut être estimée de divers manières ; nous en donnons des exemples ci-après.

6.3.1. BASEE SUR L'ECART-TYPE DE BLANCS

Pour mesurer l'importance de la réponse de fond, on analyse un nombre suffisant de blancs, puis on détermine l'écart-type des valeurs obtenues.

6.3.2. BASEE SUR LA COURBE D'ETALONNAGE

On trace une courbe d'étalonnage d'après les résultats de l'analyse d'échantillons contenant la substance à analyser à des concentrations comprises dans l'écart de limite de détection. Comme écart-type, on peut utiliser l'écart-type résiduel d'une courbe de régression ou l'écart-type de l'ordonnée à l'origine de courbes de régression.

6.4. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES DONNEES

Il convient d'indiquer la limite de détection et de préciser par quelle méthode on l'a déterminée. Si on a utilisé l'évaluation visuelle ou le rapport signal/bruit, la présentation des chromatogrammes correspondants est considérée comme une justification acceptable.

Lorsque la limite de détection est estimée par calcul ou extrapolation, on peut valider l'estimée en analysant par une méthode indépendante un nombre suffisant d'échantillons dont la teneur en substance à analyser est proche de la limite de détection ou coïncide avec cette limite.

7. LIMITE DE QUANTIFICATION OU DE DOSAGE

La limite de quantification d'une méthode d'analyse individuelle correspond à la plus faible concentration de la substance analysée que la méthode permet de doser avec un degré acceptable de précision et d'exactitude.

La limite de dosage peut être déterminée par diverses méthodes, l'approche variant selon que la méthode à valider fait intervenir ou non des instruments. Des approches sont énumérées ci-dessous, mais d'autres méthodes peuvent aussi être acceptables.

7.1. EVALUATION VISUELLE

La limite de dosage des méthodes ne faisant pas intervenir d'instruments peut être déterminée par évaluation visuelle ; cette approche peut aussi être employée pour des méthodes faisant intervenir des instruments.

Pour déterminer la limite de dosage, on analyse des échantillons renfermant une concentration connue de la substance à analyser et on détermine la concentration minimum à laquelle la substance peut être dosée avec exactitude et précision.

7.2. APPROCHE DU RAPPORT SIGNAL / BRUIT

Cette approche ne convient qu'aux méthodes d'analyse avec un bruit de fond. Pour déterminer le rapport signal/bruit, on compare le signal obtenu avec des échantillons contenant de faibles concentrations de la substance à analyser au signal obtenu avec des blancs et on détermine la concentration la plus faible à laquelle la substance peut être dosée de façon fiable. En général, le rapport signal/bruit est de 10 pour 1.

7.3. APPROCHE DE L'ECART-TYPE DE LA REPONSE ET DE LA PENTE DE LA COURBE D'ETALONNAGE

La limite de dosage (LD) peut être représentée par la formule suivante :

$$LD = [10 * (\sigma)] / P$$

Où

σ = écart-type de la réponse

P = pente de la courbe d'étalonnage

On peut estimer la pente (P) de la courbe d'étalonnage de la substance à analyser. La valeur de l'écart-type () peut être estimée de diverses manières ; nous en donnons des exemples ci-après.

7.3.1. BASEE SUR L'ECART-TYPE DE BLANCS

Pour mesurer l'importance de la réponse de fond, on analyse un nombre suffisant de blancs, puis on détermine l'écart-type des valeurs obtenues.

7.3.2. BASEE SUR LA COURBE D'ETALONNAGE

On trace une courbe d'étalonnage d'après les résultats de l'analyse d'échantillons contenant la substance à analyser à des concentrations comprises dans l'écart LD. Comme écart-type, on peut utiliser l'écart-type résiduel d'une courbe de régression ou l'écart-type de l'origine à l'ordonnée de courbes de régression.

7.4. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES DONNEES

Il convient d'indiquer la limite de dosage et de préciser par quelle méthode on l'a déterminée. La limite de dosage doit être validée par l'analyse d'un nombre suffisant d'échantillons dont la teneur en substance à analyser est proche de la limite de dosage ou coïncide avec cette limite.

8. ROBUSTESSE

L'évaluation de la robustesse se fait durant la phase de mise au point; elle dépend du type de méthode considérée. Cette évaluation doit démontrer que la méthode demeure fiable lorsqu'on introduit des variations planifiées de paramètres.

Si les résultats peuvent varier selon les conditions d'analyse, il faut veiller à ce que celles-ci soient adéquatement contrôlées ou recommander certaines précautions dans la marche à suivre. L'évaluation de la robustesse a notamment pour conséquence l'établissement d'un ensemble de paramètres d'appropriation (p. ex. un test de résolution) qui permet de garantir la validité de la méthode d'analyse quelles que soient les conditions d'utilisation.

Voyons quelques exemples de variations caractéristiques :

- * Stabilité des solutions
- * Temps d'extraction

Dans le cas de chromatographie en phase liquide :

- * Variations du pH de la phase mobile
- * Variations de la composition de la phase mobile
- * Colonnes différentes (provenant de lots ou de fournisseurs différents)
- * Température
- * Débit

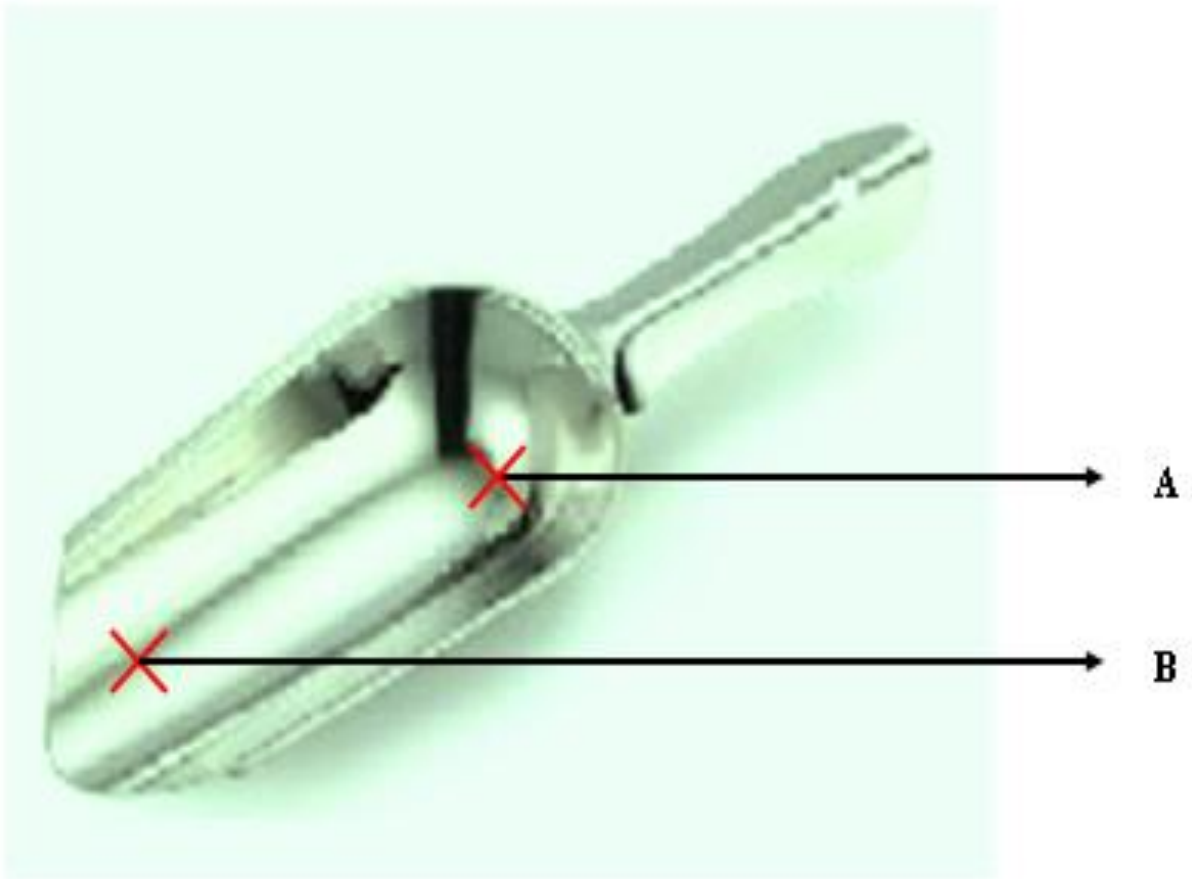
Dans le cas de chromatographie en phase gazeuse :

- * Colonnes différentes (provenant de lots ou de fournisseurs différents)
- * Température
- * Débit

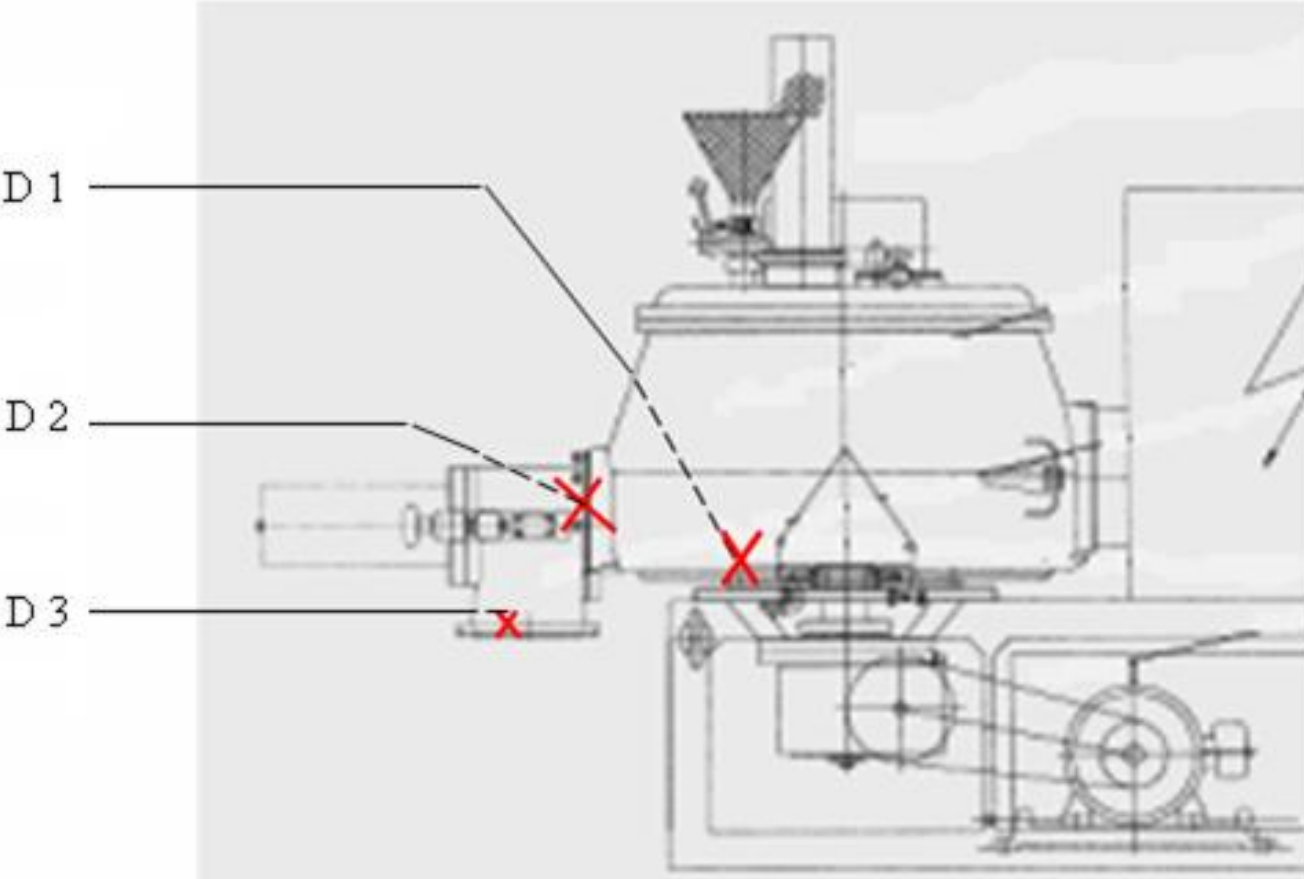
ANNEXE 3 : LISTE DE SPECIALITES SERVIER MAROC FABRIQUES DANS DES EQUIPEMENTS COMMUNS

Produit fabriqué	Principe actif
ARCALION 200 mg	Salbutamine
BIPRETERAX	Périndopril / Indapamide
COVERSYL 4mg et COVERSYL 8 mg	Périndopril erbumine
COVERSYL 5mg et COVERSYL 10 mg	Périndopril arginine
DAFLON 500 mg	Flavonoïdes à 90 % en Diosmine
DIAMICRON 30mg à libération modifiée	Gliclazide
DIAMICRON 80mg à libération modifiée	Gliclazide
FLUDEX 1,5 mg à libération prolongée	Indapamide
MEDIATOR	Benfluorex
PNEUMOREL 80 mg	Fensipiride
PRETERAX	Périndopril erbumine / Indapamide
STABLON	Tianeptine
TRIVASTAL 20 mg	Piribédil
TRIVASTAL 80 mg	Piribédil
VASTAREL 35 mg à libération prolongée	Trimétazidine

ANNEXE 4 : PLAN D'ECHANTILLONNAGE DE LA PELLE DE PESEE

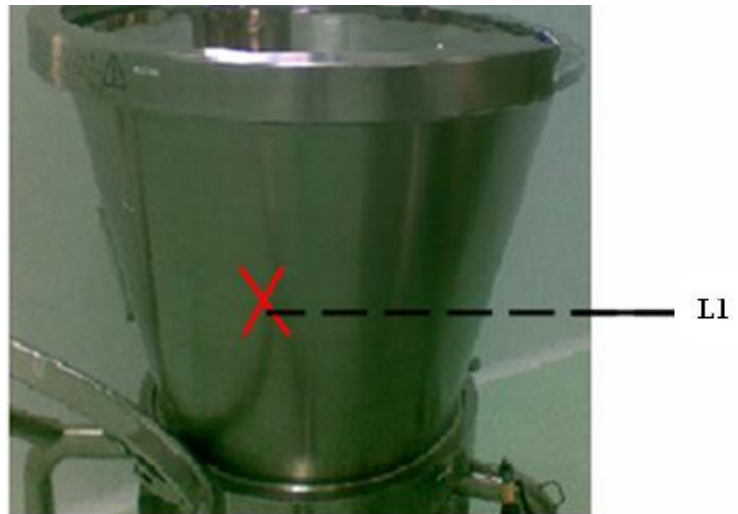


ANNEXE 5 : PLAN D'ECHANTILLONNAGE DE MELANGEUR-GRANULATEUR DIOSNA V250



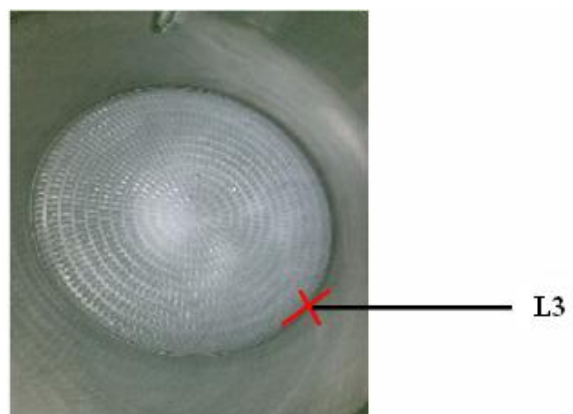
**ANNEXE 6: PLAN D'ECHANTILLONNAGE DE SECHOIR A LIT D'AIR FLUIDISE
AEROMATIC SCIROCCO 300**

Cuve de séchoir à lit d'air fluidisé

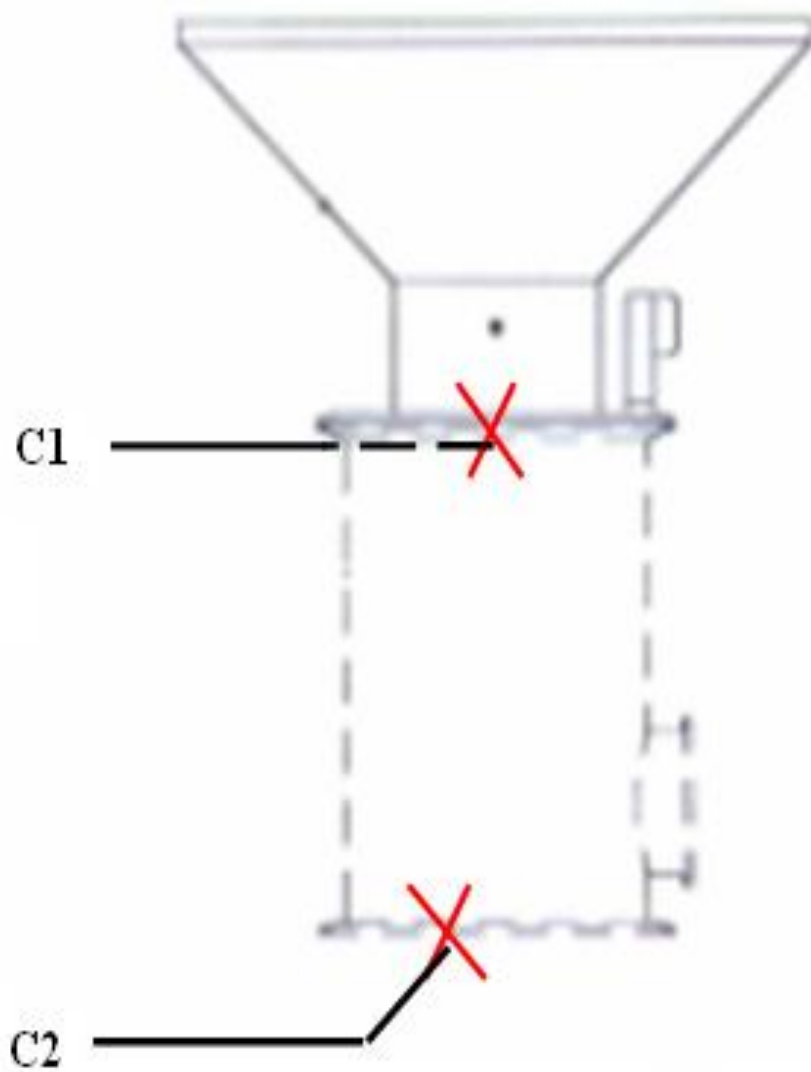


Lit d'air fluidisé

Fond de la cuve

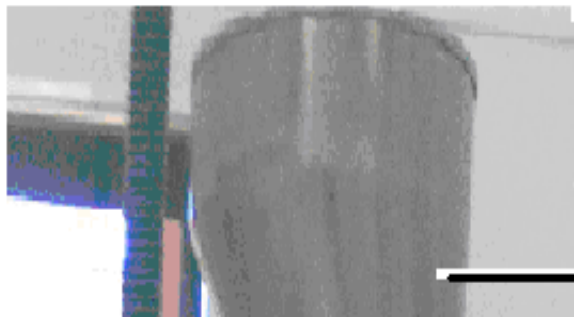


**ANNEXE 7 : PLAN D'ECHANTILLONNAGE DE CALIBREUR ROTATIF
IMA CCM-F**

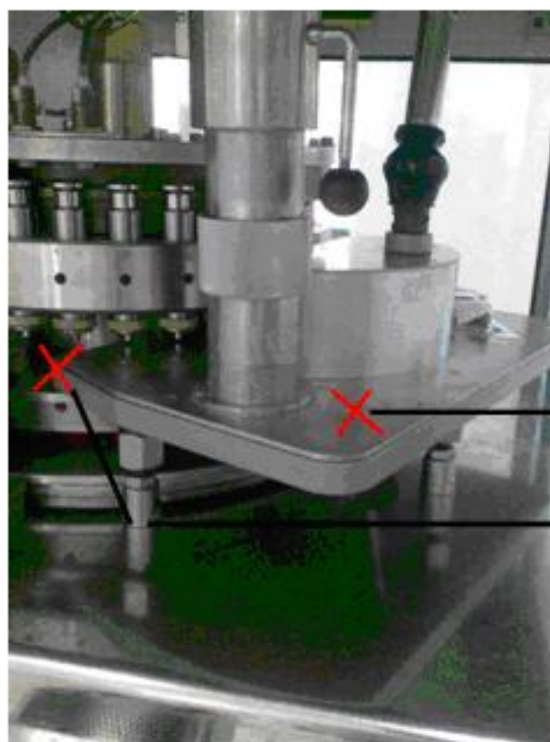


ANNEXE 8 : PLAN D'ECHANTILLONNAGE DE LA PRESSE A COMPRIMER ROTATIVE PR24

Trémie d'alimentation



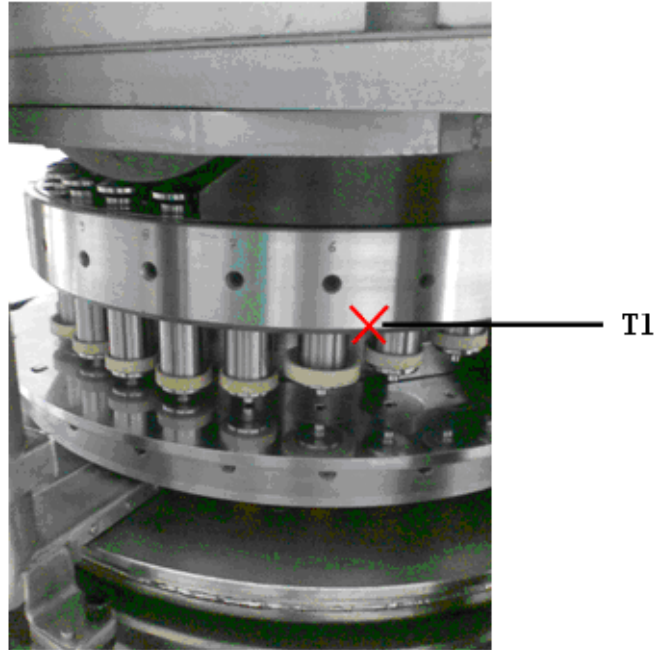
A1



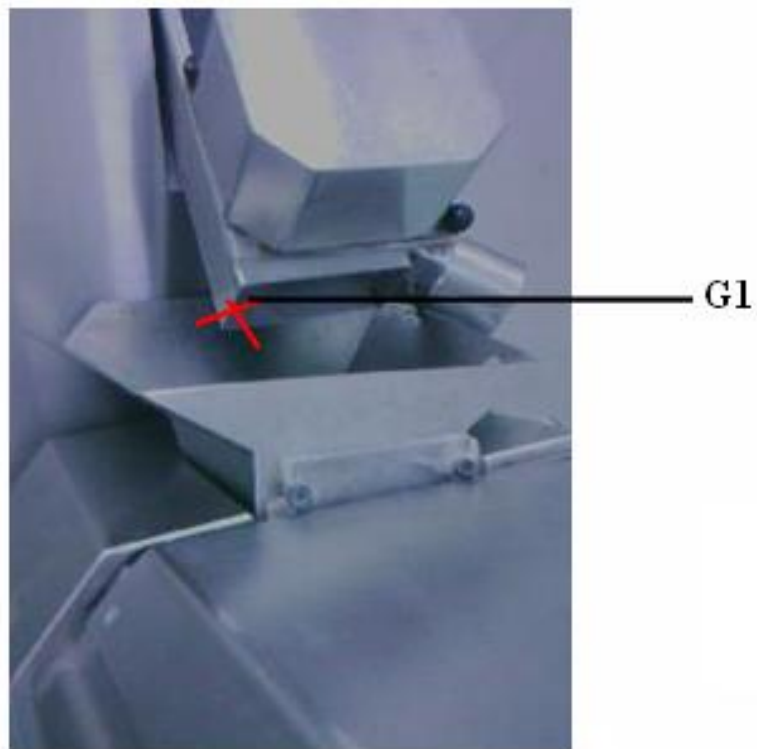
D (sup)

D (inf)

Distributeur

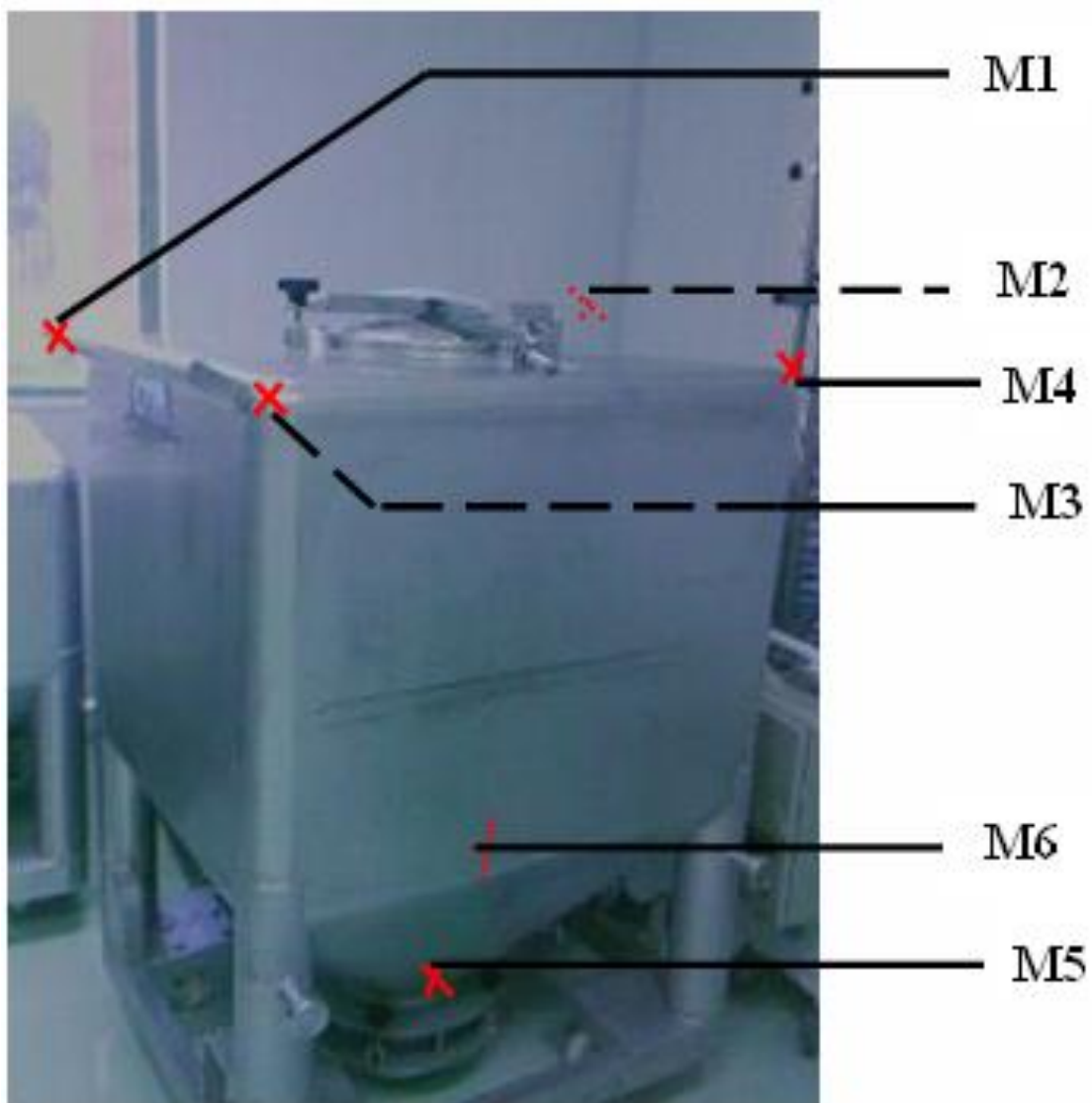


Tourelle supérieure



Goulotte de descente des comprimés

**ANNEXE 9 : PLAN D'ECHANTILLONNAGE DE LA CUVE DE STOCKAGE DES
COMPRIMES CMA**



ANNEXE 10 (DEBUT) : COMPOSITION DES MILIEUX DE CULTURE UTILISES

Milieu liquide de peptones de caséine et de soja

Peptone pancréatique de caséine	17.0 g
Peptone papaïque de soja	3.0 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Phosphate dipotassique	2.5 g
Chlorure monohydraté	2.5 g
Eau purifiée	1000 ml

Milieu gélosé de peptones de caséine et de soja

Peptone pancréatique de caséine	15.0 g
Peptone papaïque de soja	5.0 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Gélose	15.0 g
Eau purifiée	1000 ml

Milieu gélosé à la bile-violet-rouge avec glucose

Extrait de levure	3.0 g
Hydrolysate pancréatique de gélatine	7.0 g
Sels biliaires	1.5 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Glucose monohydraté	10.0 g
Gélose	15.0 g
Rouge neutre	30.0 mg
Violet cristallisé	2.0 mg
Eau purifiée	1000 ml

Milieu gélosé MacConkey

Hydrolysate pancréatique de gélatine	17.0 g
Peptone de viande et de caséine	3.0 g
Lactose monohydraté	10.0 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Sels biliaires	1.5 g
Gélose	13.5 g
Rouge neutre	30.0 mg
Violet cristallisé	1 mg
Eau purifiée	1000 ml

ANNEXE 10 (FIN) : COMPOSITION DES MILIEUX DE CULTURE UTILISES

Milieu gélosé xylose-lysine-désoxycholate

Xylose	3.5 g
L-Lysine	5.0 g
Lactose monohydraté	7.5 g
Saccharose	7.5 g
Chlorure de sodium	5.0 g
Extrait de levure	3.0 g
Rouge de phénol	80 mg
Gélose	13.5 g
Désoxycholate sodique	2.5 g
Thiosulfate de sodium	6.8 g
Citrate ferrique et d'ammonium	0.8 g
Eau purifiée	1000 ml

Milieu gélosé-cétrimide

Hydrolysate pancréatique de gélatine	20.0 g
Chlorure de magnésium	1.4 g
Sulfate dipotassique	10.0 g
Cétrimide	0.3 g
Gélose	13.6 g
Eau purifiée	1000 ml
Glycérol	10.0 ml

Milieu gélosé mannitol-sel

Peptone pancréatique de caséine	5.0 g
Peptone peptique de tissu animal	5.0 g
Extrait de viande de bœuf	1.0 g
D- Mannitol	10.0 g
Chlorure de sodium	75.0 g
Gélose	15.0 g
Rouge de phénol	0.025 g
Eau purifiée	1000 ml



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
Guide des bonnes pratiques de fabrication, bulletin officielle n°2007 / 1 bis.
- [2] Glossaire de la validation.
STP Pharma pratique 1997, 7 (5), page 398 - 400.
F.Laban, M.Cauwet, V. Champault, P.R. Dampfhofer, E. Delestre, S. Detoc et al.
- [3] Nettoyage du matériel et des locaux dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) des médicaments.
Félix MUHETO, Thèse Pharmacie N°48 (1995).
Université Mohamed V – Souissi, faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
- [4] Stratégie de validation de nettoyage en industrie chimique et pharmaceutique
Bailly JEROME, Thèse Pharmacie (2004), UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I, faculté de médecine et pharmacie, Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.
[http:// www.ispb.univ-lyon1.fr](http://www.ispb.univ-lyon1.fr).
- [5] Regulatory Aspects of Product Development.
ICH Process Q₈, Q₉, Q₁₀
Sultan Ghani, Who Workshop, October 2007.
<http://www.ich.org>.
- [6] History of ICH, International Conference of Harmonisation.
[http : //www.ich.org](http://www.ich.org), 29 Février 2004
- [7] Validation des procédures de nettoyage des équipements de production en industrie pharmaceutique
Coulibaly MAMADOU, Thèse Pharmacie N°35 (2000)
Université Mohamed V – Souissi, faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
- [8] The validation story: Perspectives on the systematic GMP Inspection Approach and Validation Development
Ronald F.TETZLAFF, Richard E.SHEPHERD and Armand J.LEBLANC
Pharmaceutical Technology, March 1993, page 100 – 112.
- [9] Groupe poly m₂, entretien sanitaire haute technologie.
Procédures de nettoyage des surfaces d'environnements pharmaceutiques
A3P Canada- Novembre 2004.
Serge AURAY.
- [10] La validation : Un outil essentiel dans la culture Qualité.
M.J.GIRAULT.
STP Pharma Pratiques 1997, 7(5), page 346 – 348.

- [11] Validation of cleaning procedures.
F.LABAN, M.CAUWET, V. CHANPAULT, P.R.DAMPFHOFFER, E.DELESTRE,
S.DETOCETAL
STP Pharma Pratiques 1997, 7 (2), page 87 – 127.
- [12] Bilan de connaissances: Substitution des solvants par les nettoyeurs aqueux: le dégraissage des métaux.
Jérôme LAVOUE, Denis BEGIN et Michel GERIN.
Mars 2002, B-064.
[http://www. Irsst.qc.ca](http://www.Irsst.qc.ca)
- [13] Etude FAO production et santé animales 117.
Hygiène dans l'industrie alimentaire : les produits et l'application de l'hygiène.
Jean-claude BELLORIN.
<http://www.fao.org>.
- [14] Fiche pratique de sécurité- ED106.
Usines agroalimentaires : Intégrer le nettoyage et la désinfection à la conception des locaux.
Par le groupe de travail « conception des locaux dans l'agroalimentaire.
- [15] Prévention de l'infection et soutien à la chirurgie...dans le monde entier.
Les défis de la sélection d'un système de nettoyage pour les équipements de laboratoire et de production pharmaceutique.
Marcel DION.
- [16] Des bonnes pratiques d'hygiène à la maîtrise de la contamination croisée : Approche sur le terrain, ASEPT Sarl.
Albert Amgar.
- [17] Procédures de nettoyage d'environnement pharmaceutique
A3P – Canada- Novembre 2006.
Serge AURAY.
- [18] Selecting and validating detergents for CIP Applications- An Overview.
STERIS Corporation, Novembre 2006.
George VERGHESE.
- [19] Choix et qualification des produits détergents et désinfectants dans l'optique d'un procédé de nettoyage et / ou de désinfection.
F. Laban, C. Bousqut-Bedu, J. Cavil, A. Dumant, F. Durand et al.
STP Pharma Pratiques 1999, 9(3), page 251 – 257.

- [20] Bonnes pratiques de nettoyage.
A3P Maroc, Juin 2005
Frédéric LABAN.
- [21] Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des alimentaires
Directives sur la validation des procédés de nettoyage (Guide 0028).
<http://www.hc-sc.gc.ca>.
- [22] La simplification de la validation de nettoyage de l'erreur à la prévention, partie 2.
A3P - Canada, SNC – Lavalin Pharma.
Chantal LeBlanc.
- [23] Déroulement d'une validation : Approche concrète
P.H.DERRIEN et J. DEUTSCH
STP Pharma Pratiques 1997, 7(5), page 340 – 344
- [24] Plan maître de la validation de nettoyage : Aspect conformité
Julie Léa LIPS ZYC
A3P, 23 Novembre 2004.
- [25] Determining cleaning validation acceptance limits pharmaceutical manufacturing
operations
Fourman MULLEN
Pharmaceutical technology, April 1993.
- [26] Santé CANADA, Médicaments et produits de santé
Q2B : Validation des méthodes d'analyse : Méthodologie
<http://www.hc-sc.gc.ca>.
- [27] Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants.
APIC, December 2000.
A sector Group of CEFIC.
- [28] Validation des procédés de nettoyage en production, aspects techniques
Frédéric Laban.
Deuxième congrès A3P, Tunisie 2005.
- [29] Guide to inspections of cleaning validation process, FDA, July 1993.
- [30] Method development of swab sampling for cleaning validation of a residu active
pharmaceutical ingredient.
Pharmaceutical technology, January 2005.
Pei yang, Kim Burso, Debra Federand and Fraser Macdonald.
[http:// www.phamtech.com](http://www.phamtech.com).

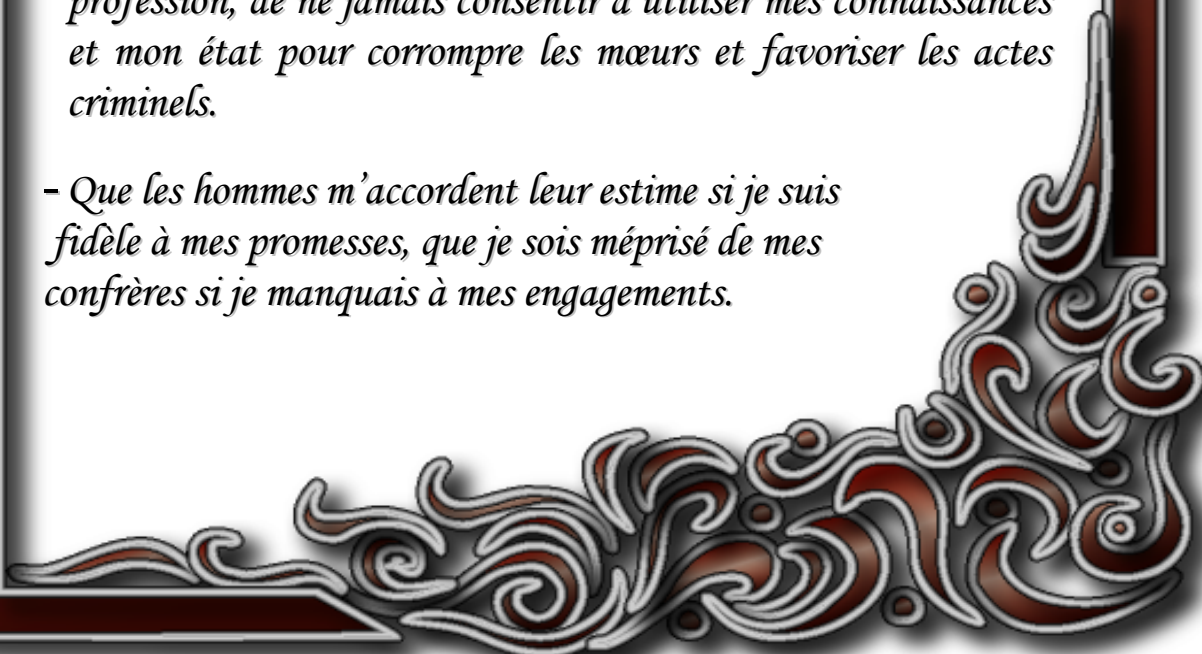
- [31] La simplification de la validation de nettoyage dans les usines multi-produit par une approche matricielle.
A3P –Canada, Septembre 2003.
Stephen DESROSIERS.
- [32] Cleaning validation: An Overall Perspective
Pharmaceutical technology, April 1994, page 60 – 73.
D.M.Jenkins and A.J.Vanderwielen.
- [33] Cleaning validation in Active Pharmaceutical Ingredients manufacturing plants,
September 1999.
- [34] Points to consider in the validation of equipment cleaning procedures
Journal of Parenteral Sciences and Technology, March 1992, vol.46, N°5, p 163 – 168.
James Agalloco.
- [35] Plan directeur de validation des nettoyages (PD006-0), 2005.
Khadija OUDGHIRI.
- [36] Contrôle microbiologique en hygiène hospitalière, Conseils pratiques
CCLIN Sud – Ouest
Catherine QUESNEL.
<http://www.cclin-sudouest.com>.
- [37] Cours de la chimie analytique de l'année 2007, deuxième année de la pharmacie,
faculté de médecine et de pharmacie de Rabat
A. BEN RAMDAN.
- [38] Cours de la chimie analytique de l'année universitaire 2007, deuxième année de la
pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat
M. DRAOUI.
- [39] Pharmacopée Européenne 2009, 6^{ème} version, volume 2, chapitre 2.6.12 et 2.6.13.
- [40] Développement de méthode impédancemétrique et biochimique pour la détection
rapide d'une faible contamination bactérienne en milieu liquide complexe.
Sylvain ROUILLARD, Thèse (2004) pour obtenir le grade de Doctorat dans l'Institut
National Agronomique Paris-Grignon.
- [41] Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF).
Partie2 : Validation.
Vaccins et produits biologiques.
Organisation Mondiale de la Santé.
<http://www.who.int/vaccines-documents>.

- [42] Les laboratoires SERVIER.
Direction de la technologie.
SOP “Master protocol for cleaning validation” (DT 010 / 01) 2005, Laboratory
SERVIER.
Daniel DIRE.
- [43] Protocole de validation de nettoyage des équipements de production de SERVIER
MAROC par recherche de traces de gliclazide (AQ 186-0).
Maria AQUALLAL.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

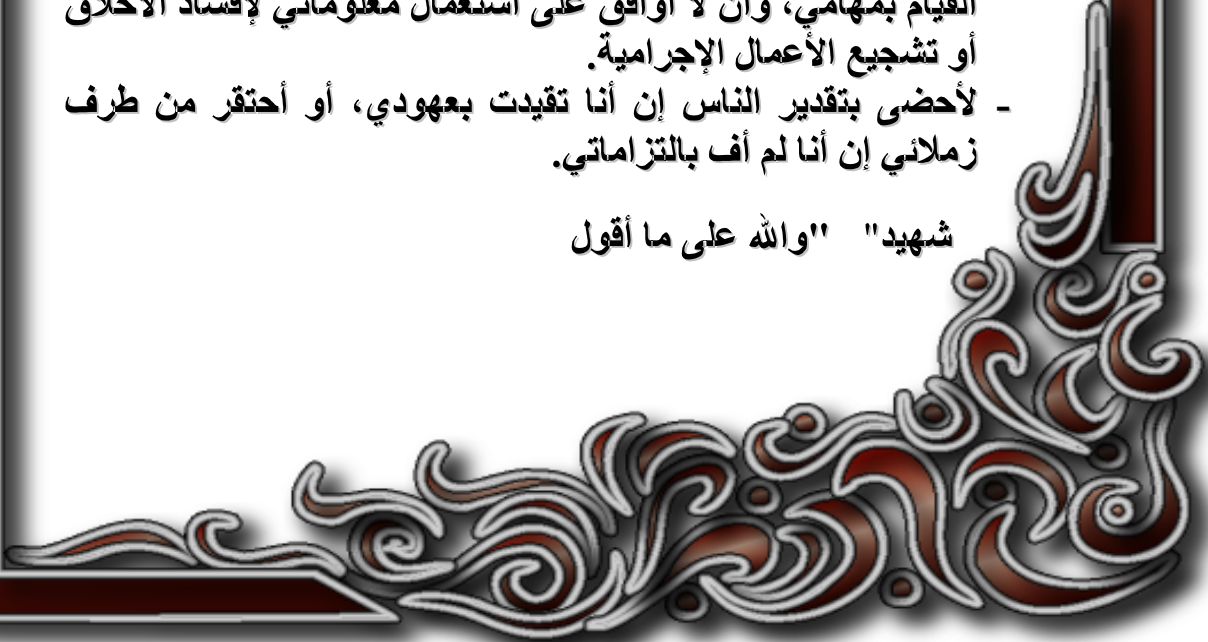
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

شهادتي " والله على ما أقول



المصادقة على تنظيف معدات الإنتاج
في صناعة المستحضرات الصيدلانية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الانسة: ليلى لفطين

المزادة في: 27 يونيو 1984 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التحقق من صحة التنظيف - برنامج الرصد العالمي - معدات الإنتاج.
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد: جمال توفيق

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

السيد: مصطفى الدراوي

أستاذ في التحليل الكيميائي

السيد: عبد العزيز بوكروز

أستاذ في التطبيقات الصيدلانية

أعضاء

}