

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

ANNEE: 2010

THESE N°: 39

**VALIDATION DE NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS
DE PRODUCTION DES FORMES PATEUSES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Hind MOURNA
Née le 24 Juillet 1985 à Eljadida

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES: Contamination croisée - Procédés de nettoyage – Validation
Formes pâteuses - Worst case.

JURY

Mr. A. BOUKLOUZE Professeur des applications pharmaceutiques		PRESIDENT
Mr. Y. CHERRAH Professeur de Pharmacologie		RAPPORTEUR
Mr. L. BENRAMDANE Professeur agrégé de Chimie analytique	}	JUGES
Mr. B.E. LMIMOUNI Professeur agrégé de Parasitologie		
Mr. M. AKIOUD		MEMBRE ASSOCIE





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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek 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 Etudiantines	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. BENS Aid 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

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

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

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

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

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI 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*

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

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*

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

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

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. MOSSERDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

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

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

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. BENZAOUZ 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 ANDALOSSI 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

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

196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
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.R.L.
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. KHATOURI 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*

Pneumo-phtisiologie

241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 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

Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 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 Nabiha
 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. AOUAD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie

290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HJRI 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. NOUNI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 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

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

342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 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. OUJILAL 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 HANCI 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*

Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 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

393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

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 Btissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham

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

- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 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

Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phthisiologie
 Pneumo-Phthisiologie

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*

Une thèse, c'est un travail de longue haleine, un défi que l'on se donne à soi-même. Mais c'est surtout une formidable histoire de relations, de rencontres et d'amitié. Cette période de doctorat aura été probablement l'un des plus beaux chapitres de ma vie.

Je dédie ce travail ...

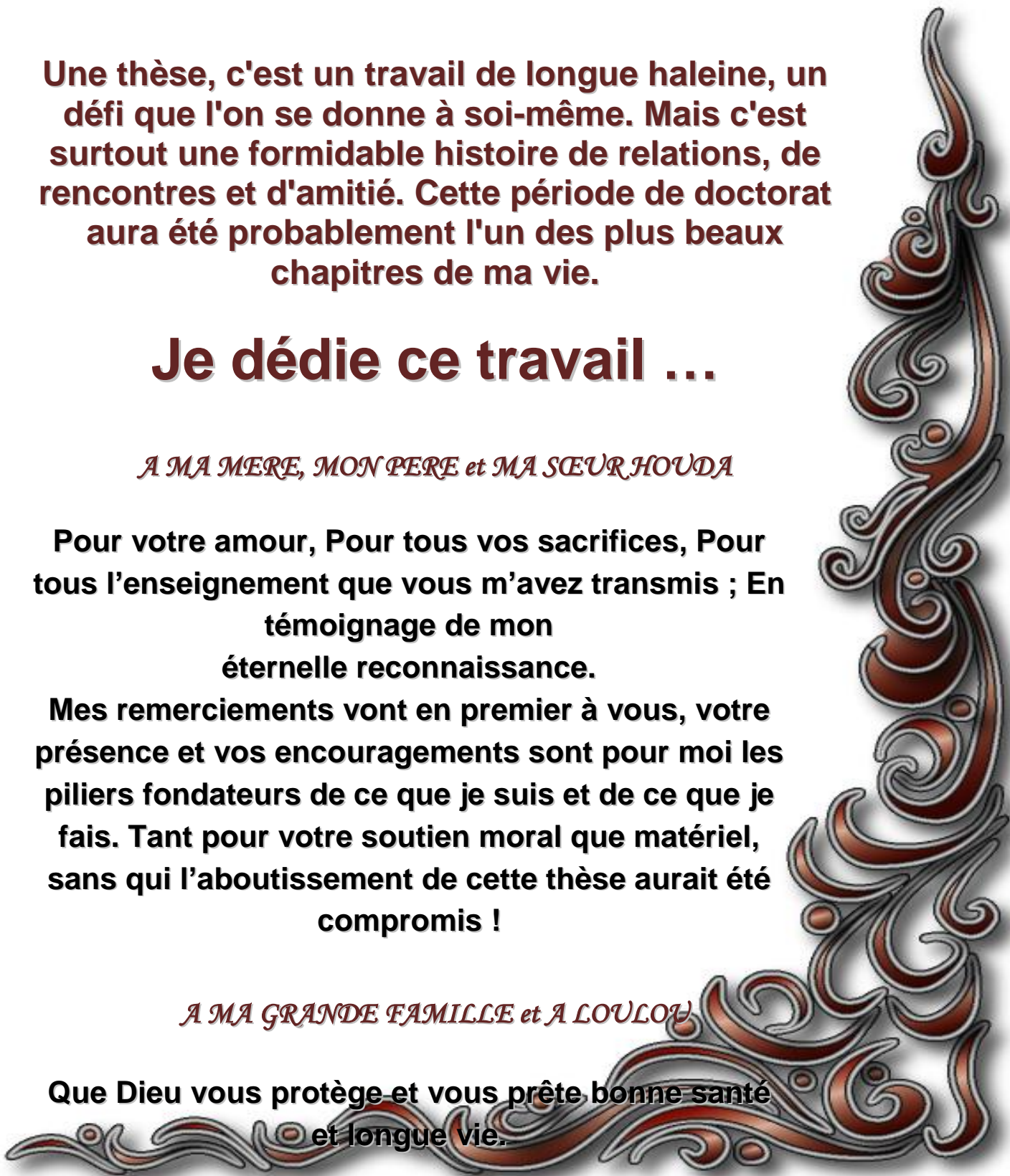
A MA MERE, MON PERE et MA SEUR HOUDA

Pour votre amour, Pour tous vos sacrifices, Pour tous l'enseignement que vous m'avez transmis ; En témoignage de mon éternelle reconnaissance.

Mes remerciements vont en premier à vous, votre présence et vos encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de ce que je suis et de ce que je fais. Tant pour votre soutien moral que matériel, sans qui l'aboutissement de cette thèse aurait été compromis !

A MA GRANDE FAMILLE et A LOULOU

Que Dieu vous protège et vous prête bonne santé et longue vie.



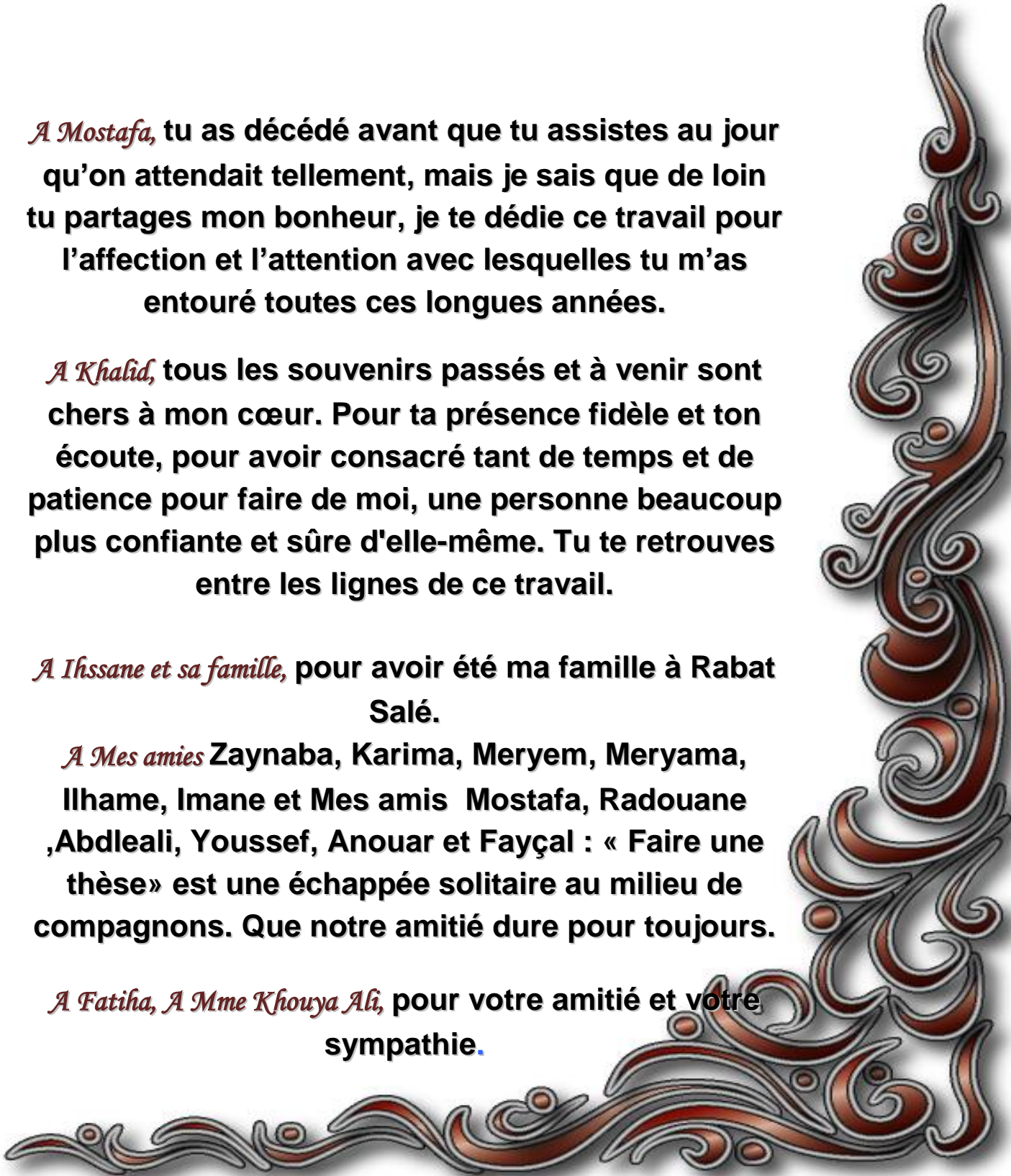
A Mostafa, tu as décédé avant que tu assistes au jour qu'on attendait tellement, mais je sais que de loin tu partages mon bonheur, je te dédie ce travail pour l'affection et l'attention avec lesquelles tu m'as entouré toutes ces longues années.

A Khalid, tous les souvenirs passés et à venir sont chers à mon cœur. Pour ta présence fidèle et ton écoute, pour avoir consacré tant de temps et de patience pour faire de moi, une personne beaucoup plus confiante et sûre d'elle-même. Tu te retrouves entre les lignes de ce travail.

A Ihssane et sa famille, pour avoir été ma famille à Rabat Salé.

A Mes amies Zaynaba, Karima, Meryem, Meryama, Ilhame, Imane et *Mes amis* Mostafa, Radouane, Abdleali, Youssef, Anouar et Fayçal : « Faire une thèse » est une échappée solitaire au milieu de compagnons. Que notre amitié dure pour toujours.

A Fatiha, A Mme Khouya Ali, pour votre amitié et votre sympathie.



A tous les professeurs qui m'ont enseigné. Pour avoir
largement contribué à ma formation. Vous pouvez
être fiers de moi.

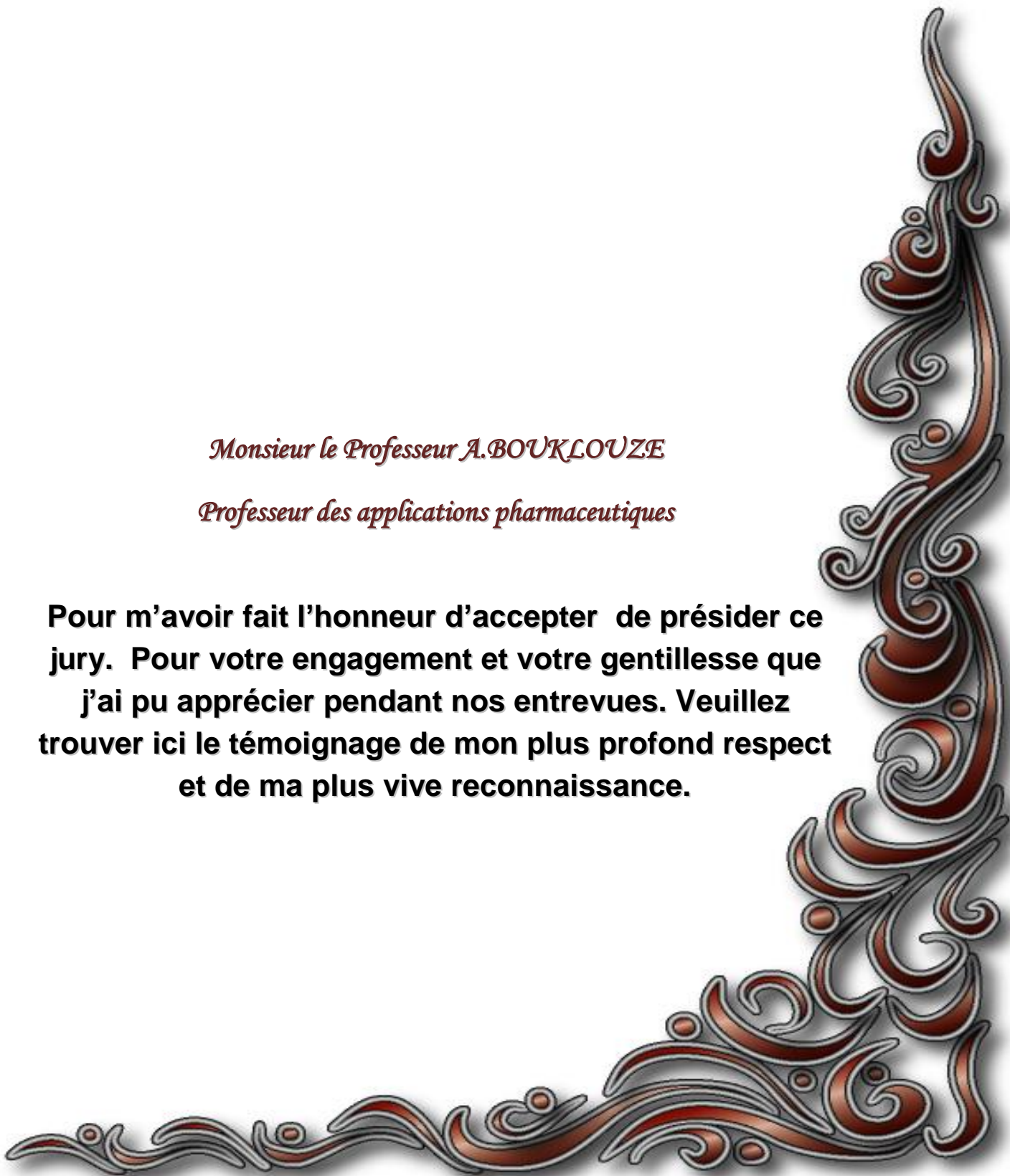
Et je remercie...



Monsieur le Professeur A. BOUKLOUZE

Professeur des applications pharmaceutiques

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Pour votre engagement et votre gentillesse que j'ai pu apprécier pendant nos entrevues. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.



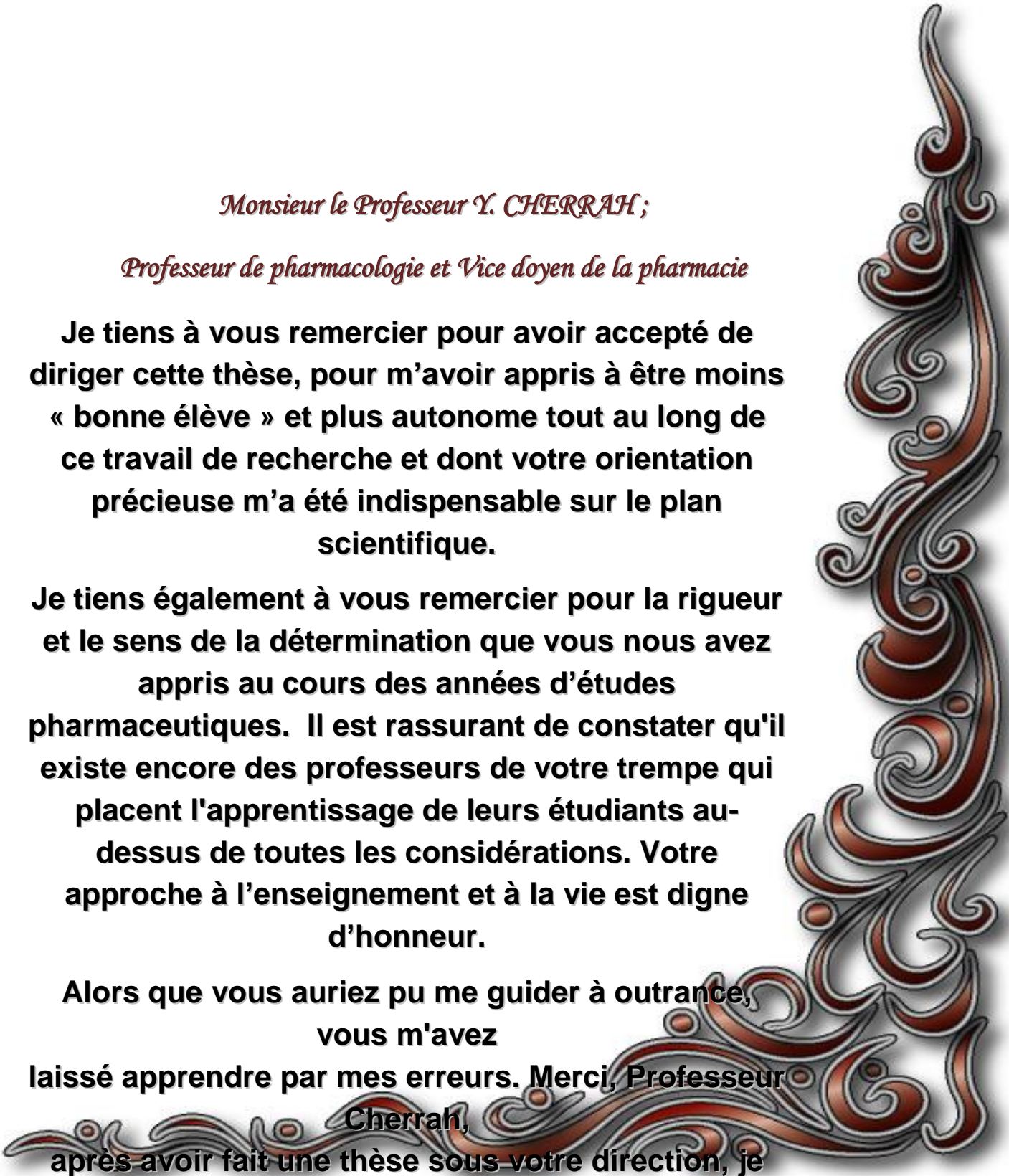
Monsieur le Professeur Y. CHERRAH ;

Professeur de pharmacologie et Vice doyen de la pharmacie

Je tiens à vous remercier pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour m'avoir appris à être moins « bonne élève » et plus autonome tout au long de ce travail de recherche et dont votre orientation précieuse m'a été indispensable sur le plan scientifique.

Je tiens également à vous remercier pour la rigueur et le sens de la détermination que vous nous avez appris au cours des années d'études pharmaceutiques. Il est rassurant de constater qu'il existe encore des professeurs de votre trempe qui placent l'apprentissage de leurs étudiants au-dessus de toutes les considérations. Votre approche à l'enseignement et à la vie est digne d'honneur.

Alors que vous auriez pu me guider à outrance, vous m'avez laissé apprendre par mes erreurs. Merci, Professeur Cherrah, après avoir fait une thèse sous votre direction, je

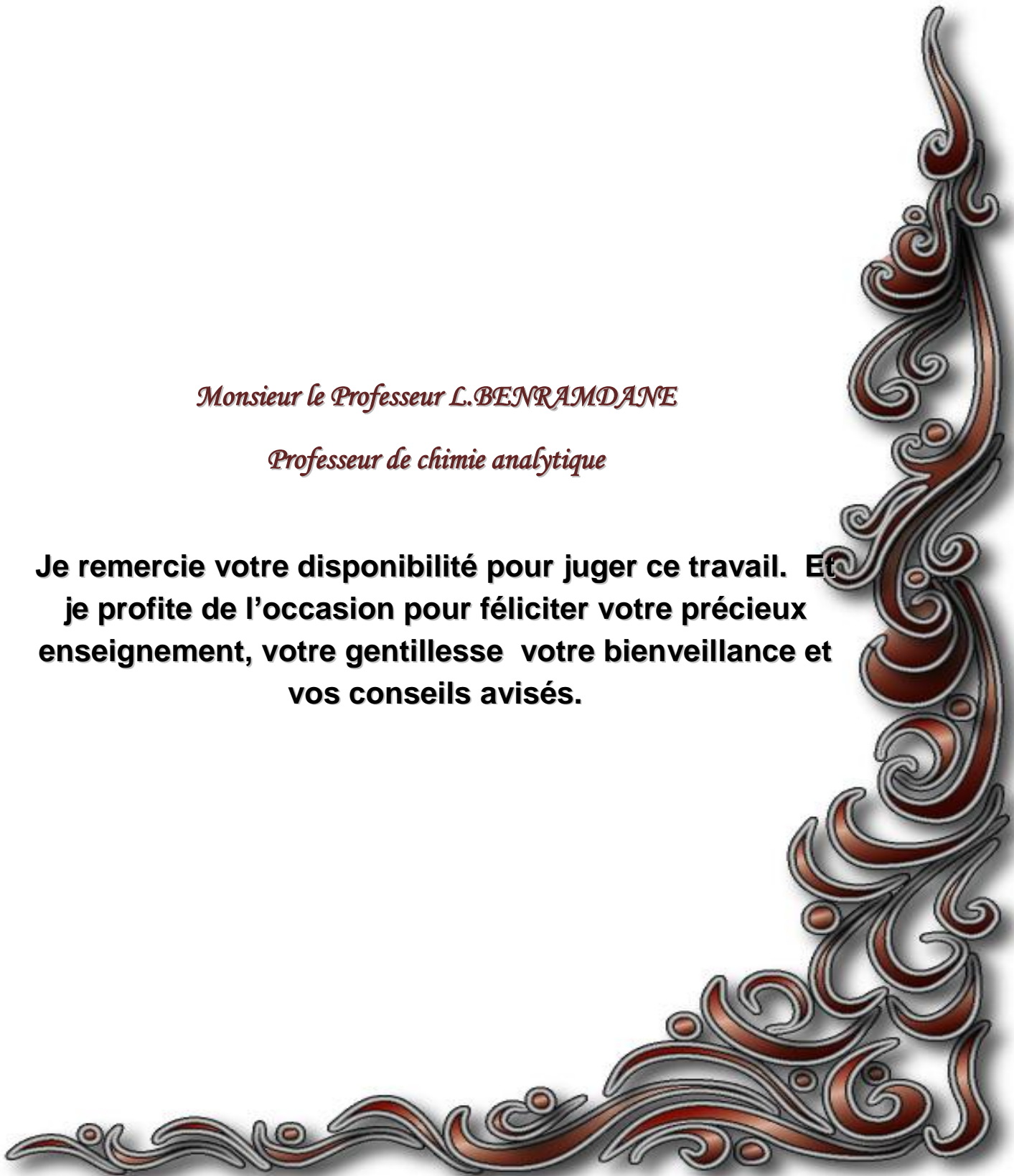


**me sens
vraiment prête à affronter la suite.**

Monsieur le Professeur L.BENRAMDANE

Professeur de chimie analytique

**Je remercie votre disponibilité pour juger ce travail. Et
je profite de l'occasion pour féliciter votre précieux
enseignement, votre gentillesse votre bienveillance et
vos conseils avisés.**



Monsieur le Professeur Badr Eddine ELMIMOUNI

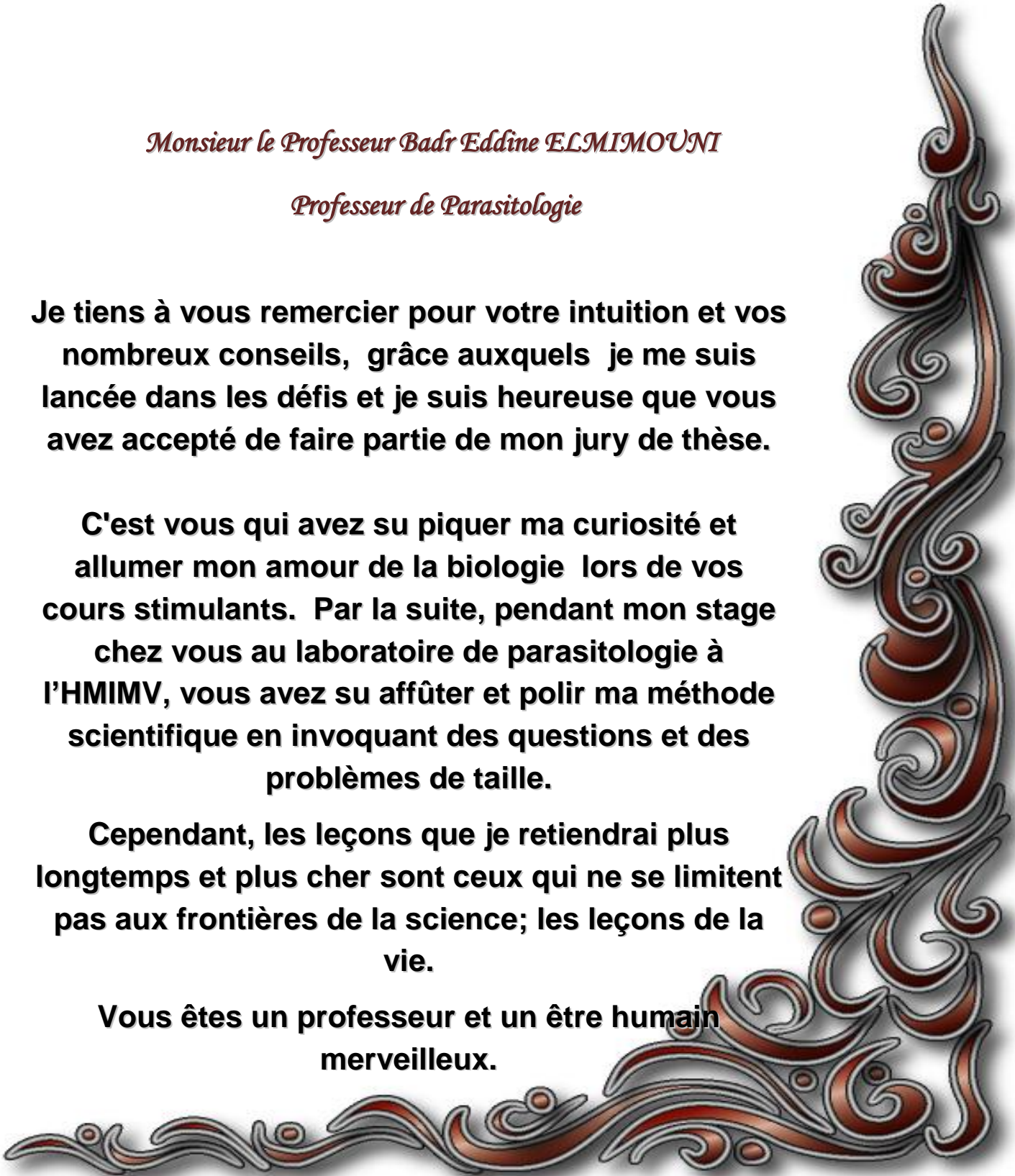
Professeur de Parasitologie

Je tiens à vous remercier pour votre intuition et vos nombreux conseils, grâce auxquels je me suis lancée dans les défis et je suis heureuse que vous avez accepté de faire partie de mon jury de thèse.

C'est vous qui avez su piquer ma curiosité et allumer mon amour de la biologie lors de vos cours stimulants. Par la suite, pendant mon stage chez vous au laboratoire de parasitologie à l'HMIMV, vous avez su affûter et polir ma méthode scientifique en invoquant des questions et des problèmes de taille.

Cependant, les leçons que je retiendrai plus longtemps et plus cher sont ceux qui ne se limitent pas aux frontières de la science; les leçons de la vie.

Vous êtes un professeur et un être humain merveilleux.



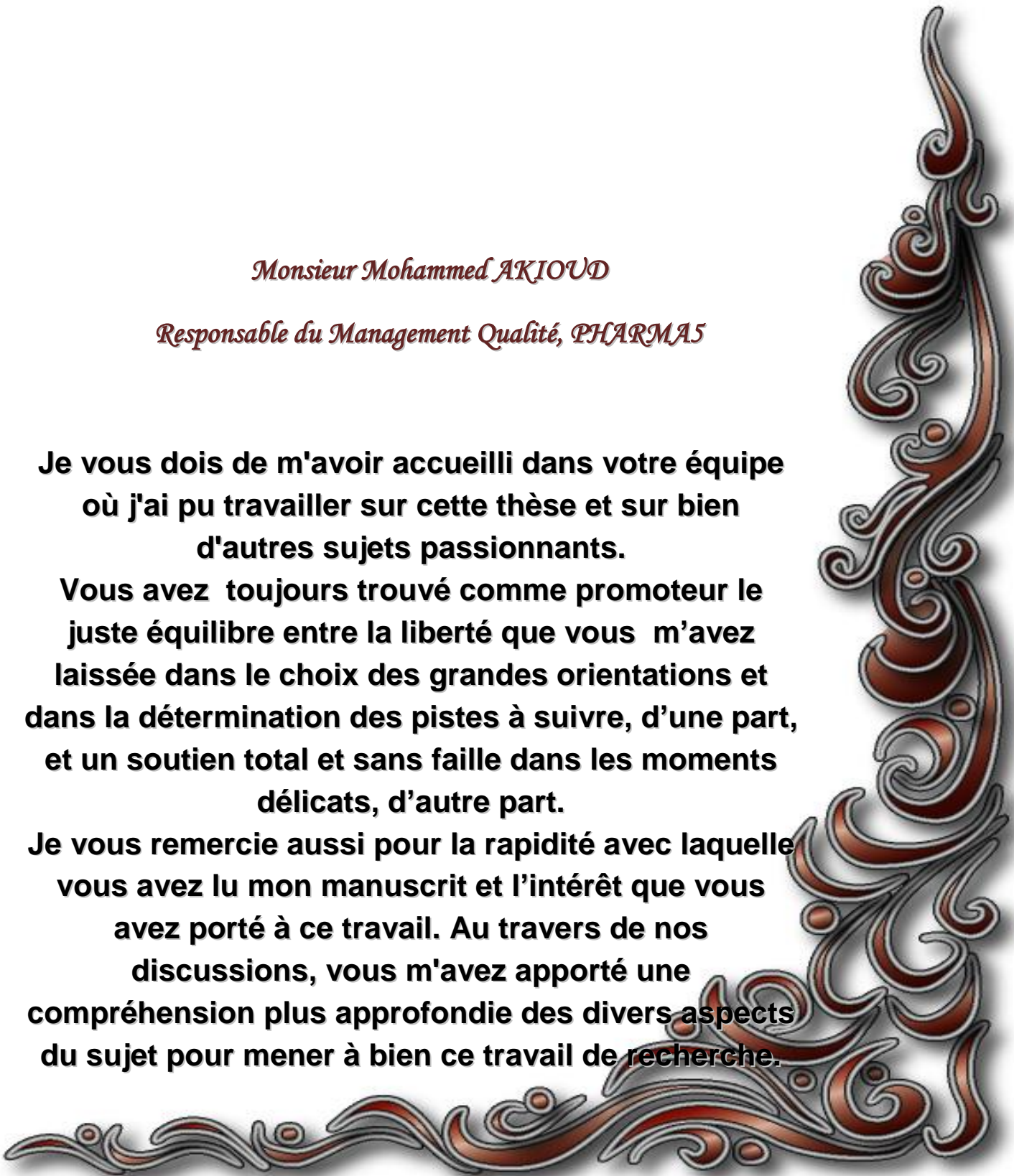
Monsieur Mohammed AKIOUD

Responsable du Management Qualité, PHARMA5

Je vous dois de m'avoir accueilli dans votre équipe où j'ai pu travailler sur cette thèse et sur bien d'autres sujets passionnants.

Vous avez toujours trouvé comme promoteur le juste équilibre entre la liberté que vous m'avez laissée dans le choix des grandes orientations et dans la détermination des pistes à suivre, d'une part, et un soutien total et sans faille dans les moments délicats, d'autre part.

Je vous remercie aussi pour la rapidité avec laquelle vous avez lu mon manuscrit et l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Au travers de nos discussions, vous m'avez apporté une compréhension plus approfondie des divers aspects du sujet pour mener à bien ce travail de recherche.

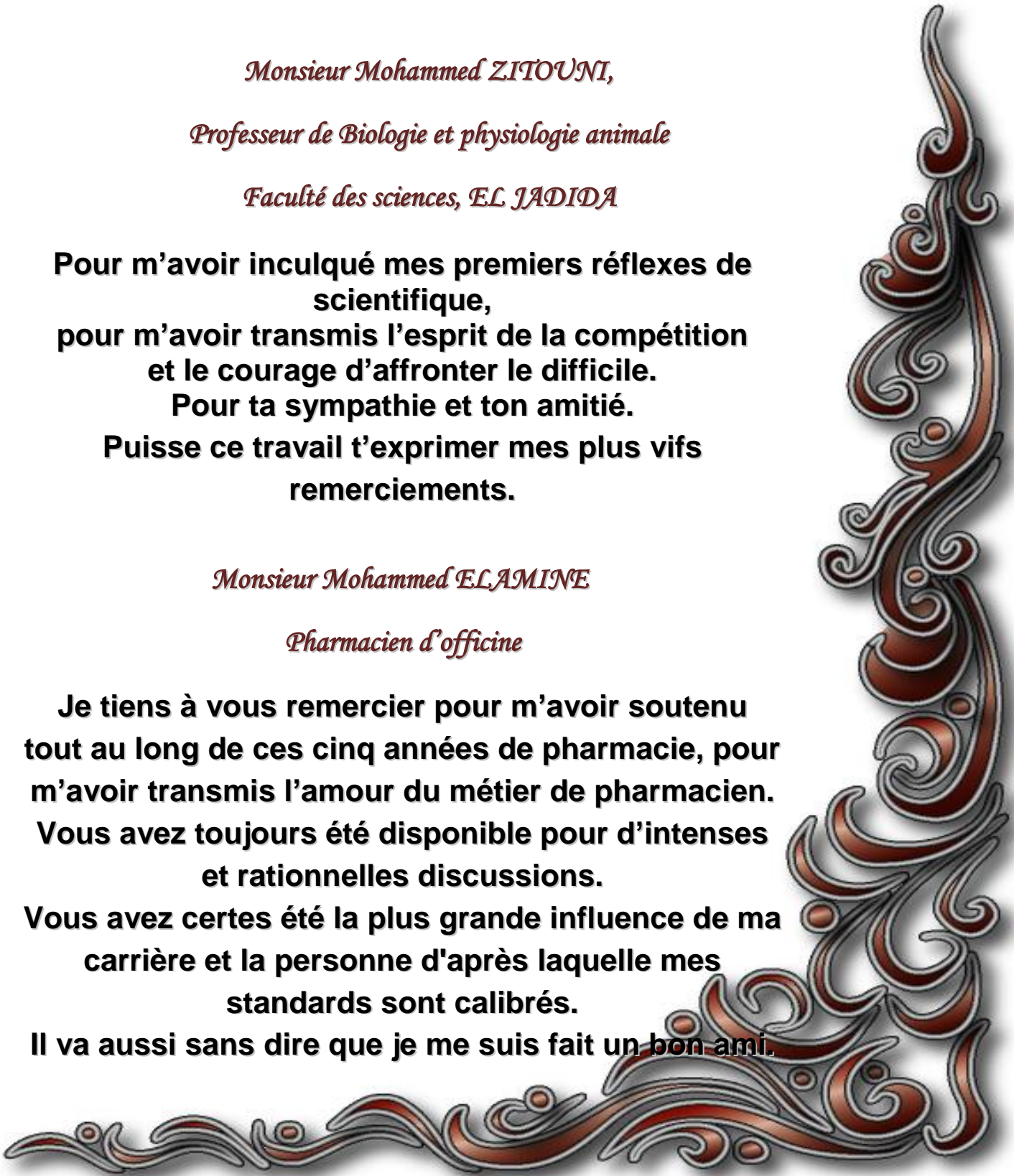


Monsieur Mohammed ZITOUNI,
Professeur de Biologie et physiologie animale
Faculté des sciences, EL JADIDA

**Pour m'avoir inculqué mes premiers réflexes de
scientifique,
pour m'avoir transmis l'esprit de la compétition
et le courage d'affronter le difficile.
Pour ta sympathie et ton amitié.
Puisse ce travail t'exprimer mes plus vifs
remerciements.**

Monsieur Mohammed ELAMINE
Pharmacien d'officine

**Je tiens à vous remercier pour m'avoir soutenu
tout au long de ces cinq années de pharmacie, pour
m'avoir transmis l'amour du métier de pharmacien.
Vous avez toujours été disponible pour d'intenses
et rationnelles discussions.
Vous avez certes été la plus grande influence de ma
carrière et la personne d'après laquelle mes
standards sont calibrés.
Il va aussi sans dire que je me suis fait un bon ami.**



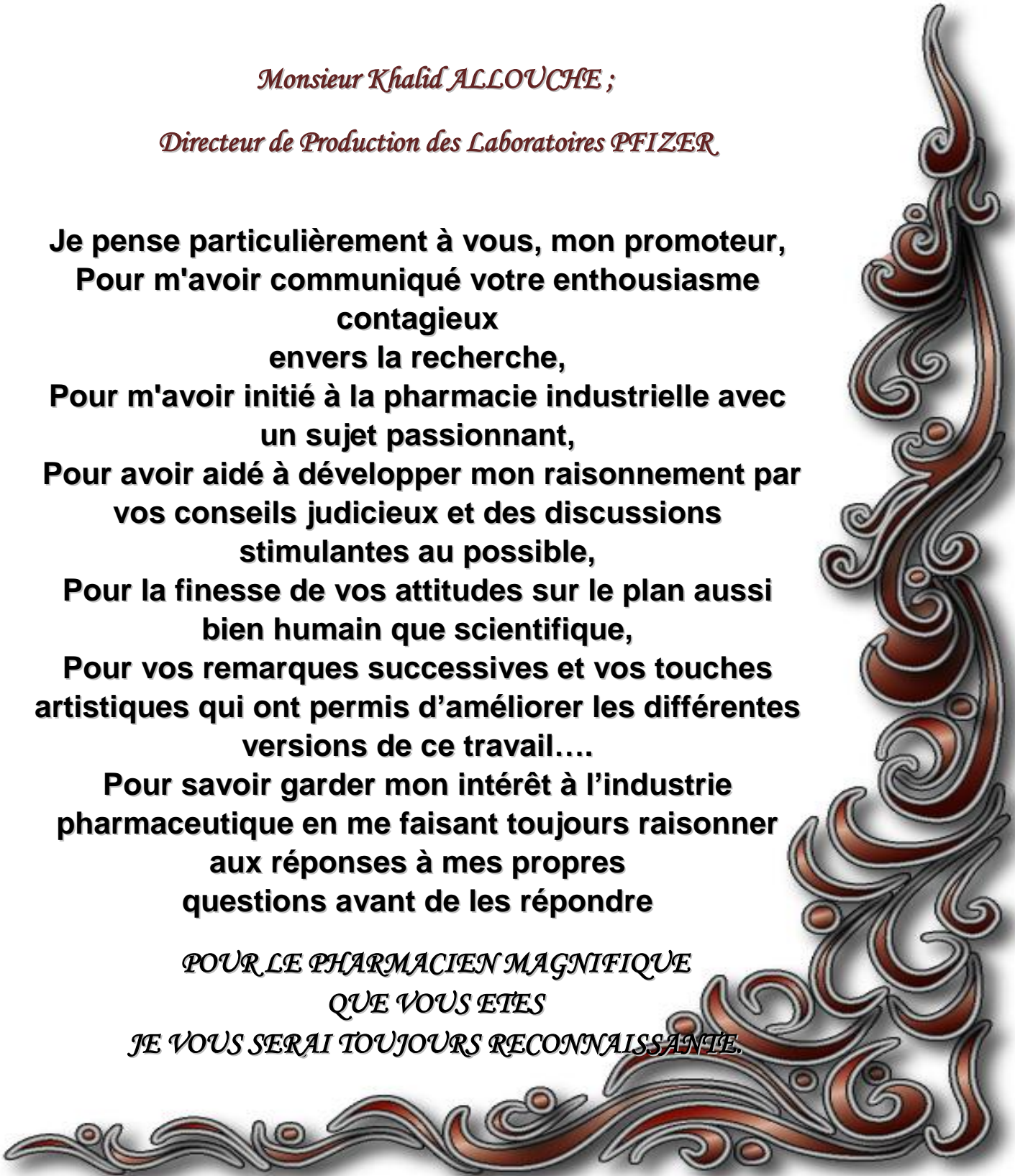
Monsieur Khalid ALLOUCHE ;

Directeur de Production des Laboratoires PFIZER

**Je pense particulièrement à vous, mon promoteur,
Pour m'avoir communiqué votre enthousiasme
contagieux
envers la recherche,
Pour m'avoir initié à la pharmacie industrielle avec
un sujet passionnant,
Pour avoir aidé à développer mon raisonnement par
vos conseils judicieux et des discussions
stimulantes au possible,
Pour la finesse de vos attitudes sur le plan aussi
bien humain que scientifique,
Pour vos remarques successives et vos touches
artistiques qui ont permis d'améliorer les différentes
versions de ce travail....
Pour savoir garder mon intérêt à l'industrie
pharmaceutique en me faisant toujours raisonner
aux réponses à mes propres
questions avant de les répondre**

*POUR LE PHARMACIEN MAGNIFIQUE
QUE VOUS ETES*

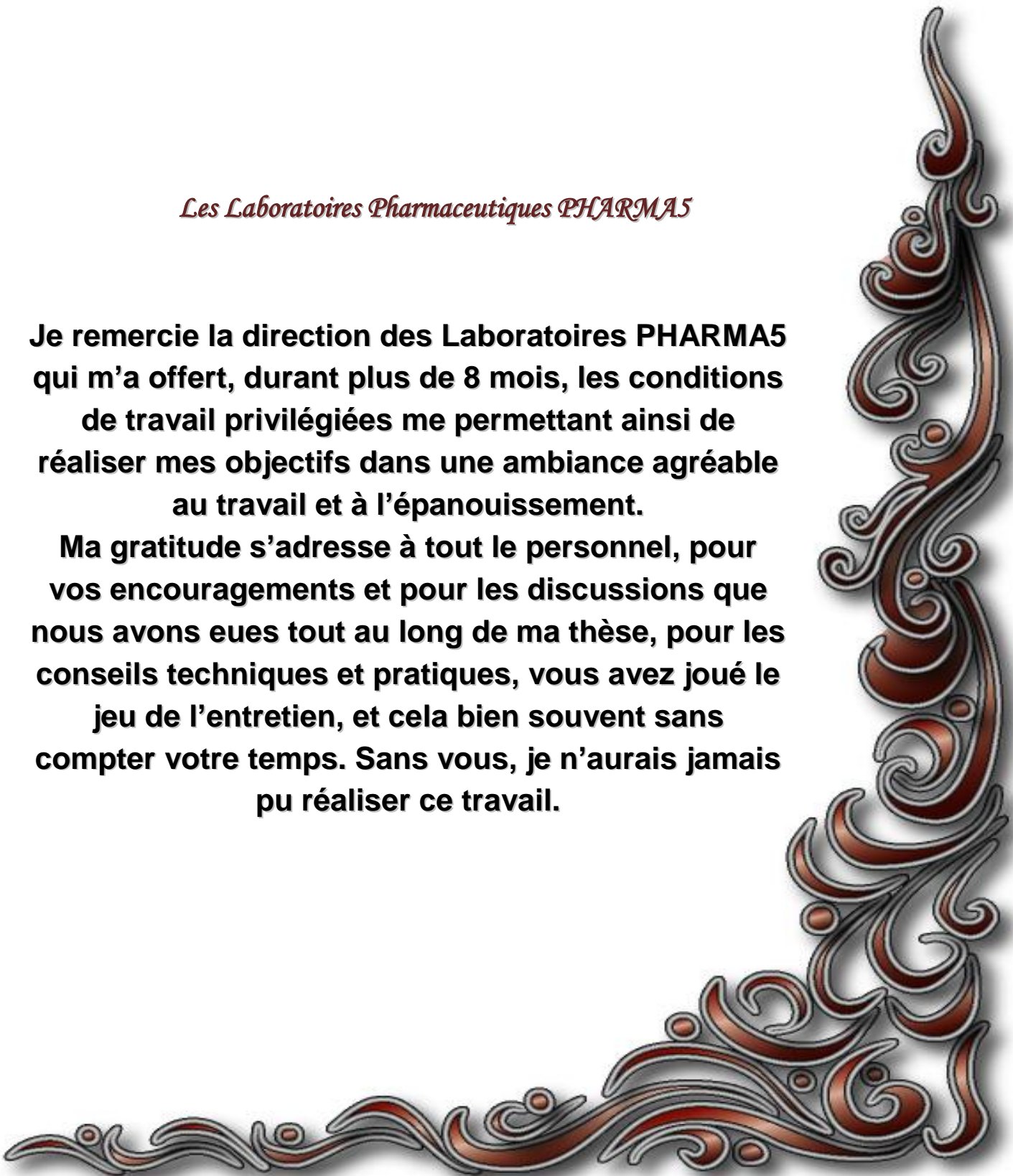
JE VOUS SERAI TOUJOURS RECONNAISSANTE.



Les Laboratoires Pharmaceutiques PHARMA5

Je remercie la direction des Laboratoires PHARMA5 qui m'a offert, durant plus de 8 mois, les conditions de travail privilégiées me permettant ainsi de réaliser mes objectifs dans une ambiance agréable au travail et à l'épanouissement.

Ma gratitude s'adresse à tout le personnel, pour vos encouragements et pour les discussions que nous avons eues tout au long de ma thèse, pour les conseils techniques et pratiques, vous avez joué le jeu de l'entretien, et cela bien souvent sans compter votre temps. Sans vous, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail.



*Madame Khadija RIHANE ; Responsable
de Recherche et Développement à PHARMA5*

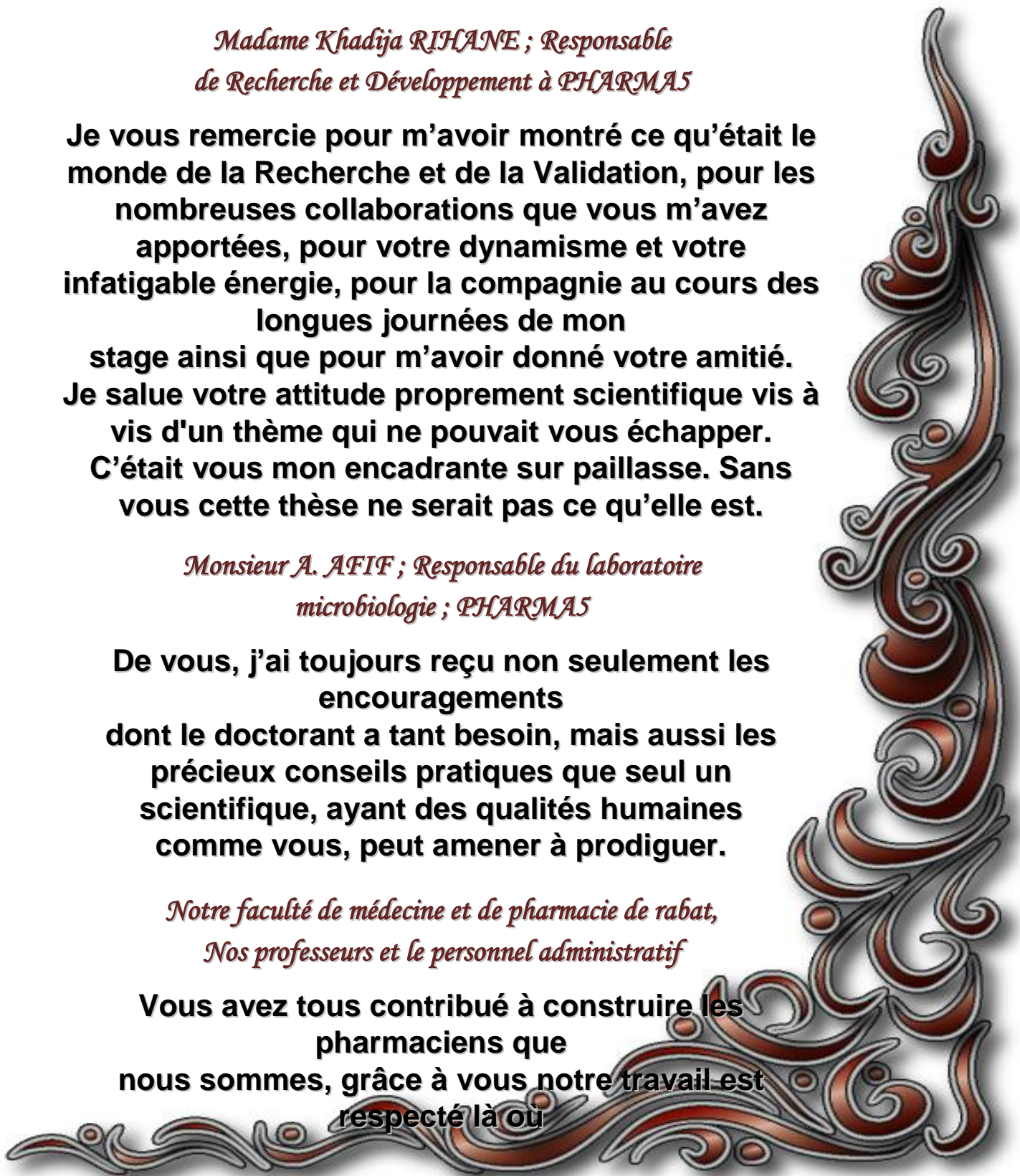
Je vous remercie pour m'avoir montré ce qu'était le monde de la Recherche et de la Validation, pour les nombreuses collaborations que vous m'avez apportées, pour votre dynamisme et votre infatigable énergie, pour la compagnie au cours des longues journées de mon stage ainsi que pour m'avoir donné votre amitié. Je salue votre attitude proprement scientifique vis à vis d'un thème qui ne pouvait vous échapper. C'était vous mon encadrante sur paillasse. Sans vous cette thèse ne serait pas ce qu'elle est.

*Monsieur A. AFIF ; Responsable du laboratoire
microbiologie ; PHARMA5*

De vous, j'ai toujours reçu non seulement les encouragements dont le doctorant a tant besoin, mais aussi les précieux conseils pratiques que seul un scientifique, ayant des qualités humaines comme vous, peut amener à prodiguer.

*Notre faculté de médecine et de pharmacie de rabat,
Nos professeurs et le personnel administratif*

Vous avez tous contribué à construire les pharmaciens que nous sommes, grâce à vous notre travail est respecté là où



**nous sommes, nous vous serons toujours
reconnaisants.**

Définitions :

- **Contamination croisée** : c'est la contamination d'un produit par un autre soit directement, soit par l'intermédiaire d'un équipement de production par exemple. Elle peut se produire lors de la fabrication simultanée de 2 produits dans des zones voisines ou lors de la fabrication successive de deux produits sur les mêmes équipements ^[2].
- **Nettoyage** : action de séparer et d'éliminer les souillures généralement visibles d'une surface. L'objectif à atteindre est du domaine de la propreté visuelle^[10].
- **Décontamination** : action de séparer et d'éliminer les souillures généralement invisibles d'une surface. Ces souillures ou contaminants peuvent être d'origine chimique et/ou microbiologique et/ou particulaire. C'est le complément du nettoyage qui est un préalable indispensable. L'objectif à atteindre est du domaine de l'ultra-propreté^[10].

Dans ce travail, le terme « nettoyage » englobera le nettoyage et la décontamination.

- **Détergence** : processus selon lequel, des salissures sont détachées de leur substrat et mises en solution ou dispersion, résultantes de plusieurs phénomènes physicochimiques et réactions chimiques survenant aux interfaces de 3 phases : support/souillure/détergent^[18].
- **Agents de surface** : il a le rôle d'abaisser la tension superficielle de la solution de nettoyage ainsi que les tensions interfaciales eau-souillure-support^[18].
- **VALIDATION** : Etablissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en oeuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés ^[5].
- **Validation du nettoyage** : preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication de médicaments^[5].
- **Validation du procédé** : preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis^[5].
- **Validation prospective** : validation effectuée avant la production de routine de produits destinés à la vente^[5].
- **Validation rétrospective** : validation d'un procédé pour un produit qui a été commercialisé, sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot^[5].
- **Validation simultanée (ou concomitante)** : validation réalisée durant la production de routine de produits destinés à la vente^[5].

- **PROCÉDURE** : Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments^[9].
- **Analyse des risques** : Méthode visant à évaluer et à caractériser les paramètres critiques de la fonctionnalité d'un équipement ou procédé^[5].
- **Pire cas « worst case »** Condition ou ensemble de conditions englobant les circonstances et les limites opérationnelles supérieures et inférieures, dans les limites des procédures opératoires, comportant le plus grand risque de défaillance du produit ou du procédé comparé aux conditions idéales. Ces conditions n'entraînent pas nécessairement la défaillance du produit ou du procédé^[5].
- **Excipient à effet notoire** : Tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients. En conséquence, afin de garantir le meilleur niveau de sécurité, il est utile de prendre en compte les excipients à effet notoire, lors de la prescription, de la dispensation ou même du conseil de toute médication en contenant^[33].
- **Plastique** : le terme désigne dans ce travail les surfaces en polyéthylène (flexibles), en téflon (racleur) ou en silicone (flexible). Dans tous les cas ce sont les types de plastique utilisés en industrie pharmaceutique, qui peuvent entrer en contact avec le produit^[18].
- **DL 50** : Les lettres DL désignent la « dose létale ». La DL 50 est la quantité d'une matière, administrée en une seule fois, qui cause la mort de 50 % (la moitié) d'un groupe d'animaux d'essai. La DL 50 est une façon de mesurer le potentiel toxique à court terme (toxicité aiguë) d'une matière.^[17]
- **La spécificité** : la méthode d'analyse est dite spécifique si elle permet de mesurer quantitativement un groupement fonctionnel du traceur dans l'échantillon donné. Elle garantit alors que le signal mesuré provient seulement du traceur qu'on cherche^[12].
- **Le seuil de détection** : est la plus petite quantité des traces à examiner dans un échantillon pouvant être détectée, mais non quantifiée comme une valeur exacte^[12].
- **Le seuil de quantification** : est la plus petite quantité des traces à examiner pouvant être dosées dans les conditions expérimentales décrites^[12].
- **Revalidation** : Renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé/équipement conformément aux procédures de maîtrise des changements ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit^[5].

Abréviations

BPF	: BONNES PRATIQUES DE FABRICATION
C.A	: CRITERE D'ACCEPTATION
CIP	: CLEANING IN PLACE
FDA	: FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
GMP	: GOOD MANUFACTURING PRACTICS
MP	: METHYLPARAHYDROXYBENZOATE DE SODIUM
NEP	: NETTOYAGE EN PLACE
PA	: PRINCIPE ACTIF
PE	: POLYETHYLENE
PP	: PROPYLPARAHYDROXYBENZOATE DE SODIUM
ppm	: PARTIE POUR MILLION
PVC	: CHLORURE DE POLYVINYLE
SOP	: STANDARD OPERATIONS PROCEDURES
VN	: VALIDATION DU NETTOYAGE



Liste des figures



Figure 1 : Paramètres De Maitrise De La Contamination	7
Figure 2 : Apports De La Combinaison Nettoyage-Désinfection	11
Figure 3: Principaux Facteurs Impliqués Dans Le Nettoyage	12
Figure 4 : Accidents De Contamination Croisée Ayant Déclenché L'évolution de la réglementation	17
Figure 5 : Démarche Des Essais De La VN	21
Figure 6 : Procédé De Fabrication Des Pommades, Crèmes Et Gels.....	34
Figure 7 : Procédé De Fabrication Des suppositoires et ovules	34
Figure 8 : Paramètres communs aux process des formes pâteuses	35
Figure 9 : La ligne de production des suppositoires et ovules	39
Figure 10 : La ligne de production des pommades, crèmes et gels.....	39
Figure 11 : Cycle général de nettoyage pour pommades, crèmes, suppositoires et ovules	44
Figure 12 : Les bonnes pratiques de nettoyage	52
Figure 13 : Groupage des formes pâteuses par procédé de nettoyage	55
Figure 14 : Place du contrôle visuel dans les essais de VN	69
Figure 15 : Méthodes d'analyses microbiologiques.....	79
Figure 16 : Ecouillons stériles.....	83
Figure 17 : Chalumeau	83
Figure 18 : Méthodes de prélèvements microbiologiques	84
Figure 19 : Matériel de prélèvement des traceurs	85
Figure 20 : Méthode d'écouvillonnage d'une surface plane	86
Figure 21 : Méthode d'écouvillonnage d'une surface cylindrique	87
Figure 22 : Méthodes de prélèvements par rinçage.....	87
Figure 23 : Principe de validation des méthodes de prélèvement	90
Figure 24 : Déroulement des essais de Validation de prélèvement.....	91
Figure 25 : Paramètres validés de l'extraction	92
Figure 26 : Validation des prélèvements par rinçage	96
Figure 27 : Cycle de vie d'un équipement	98
Figure 28 : Déroulement des essais de validation des procédés de nettoyage	99
Figure 29 : Déroulement des essais de validation du temps de stockage.....	101
Figure 30:Essais de validation du temps entre fin de production et début de nettoyage	103
Figure 31 : Validation du temps entre début et fin de production.....	104
Figure 32 : Résultats du rendement d'extraction	130
Figure 33 : Résultats des rendements d'écouvillonnage	131
Figure 34 : Résultats des rendements de rinçage supplémentaire	132
Figure 35 : Elimination du solvant de prélèvement	133
Figure 36 : Répartition des traces d'indométacine sur le broyeur P	134
Figure 37 : Répartition des traces d'indométacine sur le fondoir B.....	135
Figure 38 : Répartition des traces d'indométacine sur la machine à répartition C1	135
Figure 39 : Profil des résidus de l'éthanol 70° servi pour séchage	137
Figure 40 : Suivi post validation de l'indométacine	138
Figure 41 : Répartition des traces du gel sur la machine U.....	140
Figure 42 : Répartition des traces du gel sur la machine de répartition K	141
Figure 43 : Répartition des traces du gel sur la pompe de transfert	141



Liste des tableaux



Tableau 1 : Mécanismes intervenant dans l'Antiredéposition	9
Tableau 2 : Comparaison des étapes de nettoyage et de désinfection.....	10
Tableau 3 : Avantages et inconvénients de l'écouvillonnage	28
Tableau 4 : Avantages et inconvénients du rinçage supplémentaire.....	28
Tableau 5 : Equipements de production des formes pâteuses	33
Tableau 6 : Equipements de production des formes pâteuses	39
Tableau 7 : Equipements pour suppositoires et ovules	40
Tableau 8 : Equipements de production des pommades, crèmes et gels.....	40
Tableau 9 : Caractéristiques des ammoniums quaternaires	42
Tableau 10 : Action du produit détergent A.....	43
Tableau 11 : Méthodes de séchage.....	44
Tableau 12 : Liste des procédures de nettoyage.....	45
Tableau 13 : Résultats de l'enquête effectuée avec le personnel chargé de nettoyage	47
Tableau 14 : Liste des Suppositoires et ovules	50
Tableau 15 : Liste des Pommades, crèmes et gels	50
Tableau 16 : Base de données pour établir une matrice	53
Tableau 17 : Sélection des cuves et répartisseuses « worst case ».....	56
Tableau 18 : Echelle de criticité	58
Tableau 19 : Grille d'évaluation de la criticité des équipements pour formes pâteuses	58
Tableau 20 : Caractéristiques des équipements.....	59
Tableau 21 : Matrice de groupage des équipements de production des formes pâteuses	60
Tableau 22 : Solubilité et toxicité des PA/excipients des pommades crèmes et gels	62
Tableau 23 : Solubilité et toxicité des PA/excipients des suppositoires et ovules.....	63
Tableau 24 : Échelle de solubilité	64
Tableau 25 : Échelle de toxicité	64
Tableau 26 : Choix du traceur des pommades/crèmes et gels.....	65
Tableau 27 : Choix du traceur des suppositoires / ovules	66
Tableau 28 : Matrice de sélection du couple équipement/produit « pire cas »	67
Tableau 29 : Limites microbiologiques selon la méthode de prélèvement	70
Tableau 30 : Données pour le calcul des taux limites	72
Tableau 31 : Analyses des traceurs	75
Tableau 32 : Mode opératoire des méthodes analytiques validées	77
Tableau 33 : Mode opératoire pour l'analyse des traces du détergent	78
Tableau 34 : Récapitulatif sur les données de prélèvements.....	80
Tableau 35 : Points de prélèvements sur les équipements pour suppositoires/ovules	81
Tableau 36 : Points de prélèvements sur les équipements pour pommades/crèmes et gels.....	82
Tableau 37 : Prélèvements par rinçage supplémentaire	88
Tableau 38 : Similarité entre les points de prélèvements et les supports de validation de prélèvement	90
Tableau 39 : Mode opératoire pour la validation de la méthode d'extraction	93
Tableau 40 : Mode opératoire pour la validation de prélèvement.....	93
Tableau 41 : Nombre de points à prélever pour chaque méthode de prélèvement	94

Tableau 42 : Grille d'évaluation de criticité des pièces à rincer	94
Tableau 43: Sélection de la pièce à rincer « pire cas »	94
Tableau 44 : Mode opératoire du prélèvement par rinçage supplémentaire	95
Tableau 45 : Récapitulatif des contaminants à chercher	99
Tableau 46 : Déroulement des essais de VN.....	106
Tableau 47 : Prélèvements post validation à la recherche de l'indométacine.....	108
Tableau 48 : Résultats détaillés de l'extraction de l'indométacine	110
Tableau 49 : Résultats des rendements d'extraction de l'indométacine	110
Tableau 50 : Résultats détaillés de l'extraction du kétoprofène.....	111
Tableau 51: Résultats des rendements d'extraction du KETOPROFENE.....	111
Tableau 52 : Résultats de la validation prélèvement de l'indométacine	112
Tableau 53 : Rendements moyens d'écouvillonnage d'indométacine	113
Tableau 54 : Résultats de la validation de prélèvement du kétoprofène.....	114
Tableau 55 : Rendements moyens d'écouvillonnage de kétoprofène	115
Tableau 56 : Résultats détaillés de la validation de rinçage de l'indométacine	116
Tableau 57 : Rendements de prélèvements par rinçage de l'indométacine	116
Tableau 58 : Résultats détaillés des rendements de rinçage du KETOPROFENE.....	117
Tableau 59 : Rendements de prélèvements par rinçage du Kétoprofène	117
Tableau 60 : Validation de l'élimination des traces de l'éthanol 96°	117
Tableau 61 : Taux de recouvrement par surface et par traceur	118
Tableau 62 : Résultats des prélèvements effectués sur le Broyeur homogénéisateur P.....	119
Tableau 63 : Résultats des prélèvements effectués sur la Cuve fondoir B	119
Tableau 64 : Résultats des prélèvements effectués sur la Répartisseuse C.....	120
Tableau 65 : Résultats du contrôle postvalidation	120
Tableau 66 : Résultats des prélèvements effectués sur la Cuve de mélange U.....	121
Tableau 67 : Résultats des prélèvements effectués sur Pompe de transfert	122
Tableau 68 : Résultats des prélèvements effectués sur la Répartisseuse K	123
Tableau 69 : Résultats des prélèvements effectués sur les FUTS DE STOCKAGE	124
Tableau 70 : Résultats des prélèvements effectués sur l'Agitateur I dédié.....	124
Tableau 71 : Résultats microbiologiques de la validation du temps de stockage	125
Tableau 72 : Résultats microbiologiques pour les Suppositoires / ovules	125
Tableau 73 : Résultats microbiologiques pour les Pommades, crèmes et gels	126
Tableau 74 : Résultats des essais de validation de séchage à l'éthanol 70°	126



Table des matières



INTRODUCTION GENERALE	1
PREMIERE PARTIE : NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE	5
CHAPITRE 1 - CONTROLE DE CONTAMINATION	6
I. <u>Origines de la contamination</u>	6
II. <u>Objectifs</u>	6
III. <u>Types de contamination</u>	6
IV. <u>Contrôle de contamination</u>	7
CHAPITRE 2 - DEVELOPPEMENT DU NETTOYAGE	8
I. <u>Mécanismes de nettoyage</u>	8
II. <u>Agents de nettoyage</u>	9
III. <u>Désinfection</u>	10
IV. <u>Technologies de nettoyage et de la désinfection</u>	11
CHAPITRE 3 - PROCEDURES DE NETTOYAGE	14
DEUXIEME PARTIE - VALIDATION DU NETTOYAGE	16
CHAPITRE 1 - INTRODUCTION A LA VALIDATION DE NETTOYAGE	17
I. <u>Définition</u>	17
II. <u>Contexte réglementaire</u>	17
III. <u>Objectifs de la validation du nettoyage</u>	18
IV. <u>Stratégies de la validation du nettoyage</u>	21
V. <u>Organisation documentaire autour d'une validation de nettoyage</u>	22
CHAPITRE 2 - PROGRAMME DE VALIDATION DU NETTOYAGE	24
I. <u>Conditions pré requises à la validation du nettoyage</u>	24
1. <u>Equipements</u>	24
2. <u>Procédures de nettoyage</u>	24
3. <u>Personnel</u>	24
II. <u>Groupage et Sélection du worst case</u>	25
1. <u>Groupage des produits</u>	25

2. <u>Groupage des équipements</u>	25
III. <u>Détermination des critères d'acceptation</u>	25
1. <u>Critère d'acceptation visuel</u>	25
2. <u>Calcul du Critère d'acceptation des ingrédients actifs</u>	26
3. <u>Critère d'acceptation de contamination microbiologique</u>	26
4. <u>Limite de contamination par l'agent de nettoyage</u>	26
IV. <u>Choix et validation des méthodes d'analyse</u>	27
1. <u>Méthodes d'analyses physicochimiques</u>	27
2. <u>Méthodes d'analyse microbiologique</u>	27
V. <u>Développement et validation des méthodes de prélèvements</u>	27
a- <u>Méthode d'écouvillonnage</u>	27
b- <u>Méthodes de rinçage</u>	28
c- <u>Méthodes de placebo</u>	28
VI. <u>Déroulement des essais de la validation du nettoyage</u>	29
VII. <u>Suivi de la validation de nettoyage, Change control et revalidation</u>	29
TROISIEME PARTIE - PARTICULARITES DES FORMES PATEUSES	30
I. <u>Définitions</u>	31
II. <u>Cadre réglementaire</u>	32
III. <u>Locaux de production</u>	32
IV. <u>Equipements de production</u>	32
V. <u>Procédés de fabrication</u>	34
<u>QUATRIEME PARTIE - ETUDE PRATIQUE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS DE PRODUCTION DES FORMES PATEUSES</u>	36
I. INTRODUCTION	37
II. MATERIELS ET METHODES	37
II-1. <u>L'Objectif</u>	37
II-2. <u>Responsabilités</u>	38

<u>II-3. Prérequis de la validation du nettoyage</u>	38
1. <u>Equipements</u>	38
2. <u>Procédures de nettoyage</u>	41
3. <u>Le personnel</u>	46
4. <u>Liste des produits fabriqués</u>	50
5. <u>Documentation</u>	51
6. <u>Conclusion</u>	51
<u>II-4. METHODOLOGIE DE VALIDATION DE NETTOYAGE</u>	53
1. <u>Principe général</u>	53
2. <u>Analyse multicritère et sélection du « PIRE CAS »</u>	53
a- <u>Groupage des équipements</u>	54
b- <u>Groupage des produits</u>	61
<u>II-5. Détermination des critères d'acceptation</u>	68
1. <u>Propreté visuelle</u>	68
2. <u>Limite de la contamination microbiologique</u>	70
3. <u>Limite de la contamination par le détergent</u>	70
4. <u>Limite de la contamination par le traceur</u>	70
<u>II-6. Choix et validation des méthodes analytiques</u>	74
1. <u>Méthode d'analyse à la recherche du traceur</u>	74
2. <u>Méthode d'analyse à la recherche de l'agent de nettoyage</u>	78
3. <u>Méthode d'analyse microbiologique</u>	79
<u>II-7. Choix et validation des méthodes de prélèvements</u>	80
1. <u>Plan de prélèvement</u>	80
2. <u>Méthodes de prélèvements</u>	83
a. <u>Prélèvements microbiologiques</u>	83
b. <u>Prélèvements à la recherche de traces de l'agent de nettoyage</u>	84
c. <u>Prélèvements du traceur</u>	85
3. <u>Validation des méthodes de prélèvements</u>	89
<u>II.8. Réalisation des essais de la validation de nettoyage</u>	97
1. <u>Essais de validation du procédé de nettoyage proprement dit</u>	98

2. <u>Le Séchage</u>	100
3. <u>Essais de validation de temps de stockage</u>	101
4. <u>Essais de validation du temps entre fin de production et début de nettoyage</u>	102
5. <u>Validation du temps entre début et fin de production</u>	103
6. <u>Documentation</u>	105
II.9. SUIVI « POST » VALIDATION	107
III. RESULTATS	109
III-1. Validation des méthodes de prélèvements	109
III.2. Validation des procédés de nettoyage	118
1. <i>VALIDATION DE NETTOYAGE PROPREMENT DITE</i>	118
2. <i>RESULTATS DES ESSAIS DE VALIDATION DU TEMPS DE STOCKAGE</i>	124
3. <i>VERIFICATION DE L'EFFICACITE DES NETTOYAGES INTRA-</i> <i>COMPAGNE</i>	125
IV. DISCUSSION	127
CONCLUSION GENERALE	149
RESUMES	152
ANNEXES	156
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	164



Introduction



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

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

Cette démarche confondait une tâche facile et faiblement technique comme la tâche ménagère, avec une activité critique pour les industries du médicament « Le nettoyage ». Il en découle des conséquences graves sur le produit fabriqué, les accidents aux USA en étaient témoins.

Par ailleurs, la maîtrise de la contamination doit faire face à une demande de plus en plus diversifiée, complexe et spécialisée. Ceci s'explique notamment par l'apparition de nouveaux besoins, l'accroissement des exigences en matière de propreté, l'évolution des contraintes réglementaires et le maintien de la maîtrise de la contamination en amont et en aval de la production.

Face à ces fortes évolutions, le secteur de la maîtrise de la contamination s'est adapté par l'apparition de nouvelles exigences accompagnée par l'apparition des nouveaux métiers de qualification et de validation. Désormais, de nos jours, les inspecteurs des autorités réglementaires (AFSSAPS, FDA,...) quand ils débarquent dans nos laboratoires pharmaceutiques, insistent sur le nettoyage, aux placards où nous stockons le matériel de nettoyage, à la qualification de ce matériel, à la formation de nos opérateurs, à la présence des procédures de nettoyage, à la validation de ce nettoyage, aux enregistrements des opérations de nettoyage.

Le nettoyage est donc considéré comme une opération de production à part entière, il est à la fois le premier maillon de la chaîne de production étant donné que nous avons besoin d'un équipement propre pour fabriquer un produit pur, et en est le dernier car on nettoie toujours à la fin de l'utilisation.

Cette vision n'est qu'une vérité qui s'impose sachant que selon les réglementations BPF CE, GMP FDA..., non seulement l'identité, les impuretés intrinsèques, l'activité pharmacologique d'un médicament sont considérés, mais aussi sa sécurité vis-à-vis de tous les types de contaminants. Normalement, le patient n'est pas supposé absorber une substance autre que celle qu'il a administré.

L'utilisation de procédures de nettoyage et de décontamination d'efficacité connue est maintenant une exigence des BPF, considérant un nettoyage insuffisant du matériel de la production comme source habituelle de contamination croisée. De cette exigence sort la notion de « efficacité connue » elle-même devenue une exigence réglementaire pour les surfaces de l'équipement en contact avec le produit ; il s'agit de la validation de nettoyage qui représente une *Preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication de médicaments*^[1].

La validation de nettoyage demeure un projet prioritaire qui occupe les industriels et dont les principales motivations s'inscrivent dans les 2 cas de figures suivants :

- Le caractère incontournable de la validation de nettoyage imposé par les contraintes de sécurité et de conformité réglementaire (innocuité des médicaments)
- La recherche d'un avantage concurrentiel dicté par la pression des clients et l'intensité concurrentielle, un avantage conditionné par la qualité des produits fabriqués, la baisse des coûts de produits et des coûts de non qualité.

Ce travail traite, en première partie, de certaines questions propres à la maîtrise de la contamination croisée, ce domaine étant très vaste nous avons projeté uniquement sa relation avec notre thème principal « le nettoyage ». Ensuite nous avons essayé de passer en revue les différentes méthodes de nettoyage et les facteurs qui conditionnent un bon nettoyage, et enfin la validation des procédés de nettoyage des équipements à utiliser dans la fabrication de produits pharmaceutiques telle qu'elle est citée dans les référentiels.

La deuxième partie de ce travail propose des études de validation de nettoyage au sein des ateliers de production des médicaments d'un laboratoire pharmaceutique, les pratiques et documentations, les stratégies et les mises en application pour la validation de nettoyage des équipements destinés à la production des formes pâteuses.

Bien qu'aucun travail pratique ne puisse couvrir toutes les questions de la validation du nettoyage, nous espérons que ce travail fournira une approche structurée pour les questions pouvant être adressées dans des systèmes plus complexes et pour développer des réponses scientifiquement justifiées.



*Première partie : Nettoyage
des équipements de la
production pharmaceutique*

Un nettoyage et un entretien efficaces doivent avoir lieu en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits pharmaceutiques ^[5].

CHAPITRE 1 - CONTROLE DE CONTAMINATION :

I. Origines de la contamination :

La contamination du produit fabriqué peut provenir des équipements, des locaux, du personnel ou des process. (Annexe 1)

II. Objectifs :

La maîtrise de la contamination a pour objectif de protéger :

- Le produit fabriqué : il s'agit de le fabriquer, de le manipuler et de le conditionner en le protégeant à la fois de la contamination externe (air ambiant extérieur), et de la contamination intérieure liée aux équipements et procédés de fabrication (machines, personnel, matière première)

- L'opérateur qui manipule :

- L'environnement ;

- La santé du patient : les médicaments sont destinés à guérir une peine, nécessitent pour leur fabrication des précautions en matière de maîtrise de contamination très haute, tant au niveau des contaminations microbiennes que des contaminations croisées.

III. Types de contamination :

Traditionnellement, les contaminants sont classés en 3 grandes catégories ^[19,25] :

1/ La contamination particulaire : tellurique, usure des équipements, fibres de vêtements, renouvellement de la peau, procédé de fabrication (opérations mécaniques ou chimiques).

→ Caractérisée par le diamètre faible des particules inférieur au seuil de visibilité qui est de 30µm.

2/ La contamination microbienne : organismes vivants : levures, moisissures, bactéries et virus.

- Particularité : se multiplier très rapidement, coloniser les surfaces et créer des biofilms, quand les conditions favorables de température, d'humidité, de pH et le milieu nutritif se présentent.

- Le quasi totalité des microorganismes dans l'environnement sont fixés sur les surfaces ou les particules.

3/ La contamination chimique: Eléments chimiques indésirables sous formes de fines particules (solides ou liquides) ou de gaz.

- La contamination croisée y est classée

- L'importance du risque varie selon le type de contaminant et de produit contaminé.

→ Contaminants dangereux : substances hautement sensibilisantes, préparations biologiques contenant par exemple des organismes vivants, certaines hormones; les cytotoxiques ou d'autres médicaments hautement actifs.

→ Les médicaments pour lesquels une contamination croisée revêt probablement une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période^[5].

IV. Contrôle de contamination :

Afin de maîtriser la contamination, nous rappelons la nécessité de réaliser une analyse approfondie de la problématique. L'approche classique « 5M » permet d'identifier l'ensemble des paramètres à maîtriser pour fabriquer un médicament avec un niveau de propreté requis^[25].

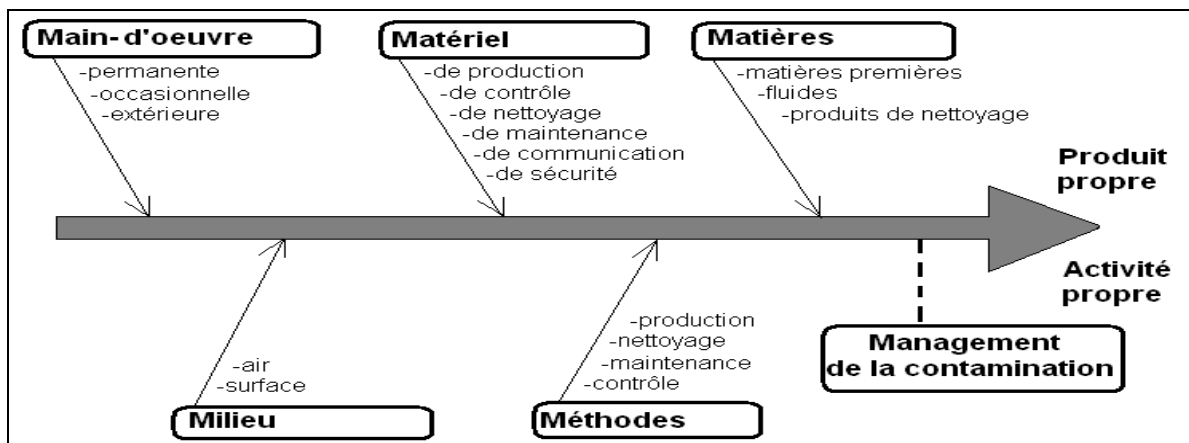


Figure 1 : Paramètres De Maitrise De La Contamination

CHAPITRE 2 - DEVELOPPEMENT DU NETTOYAGE :

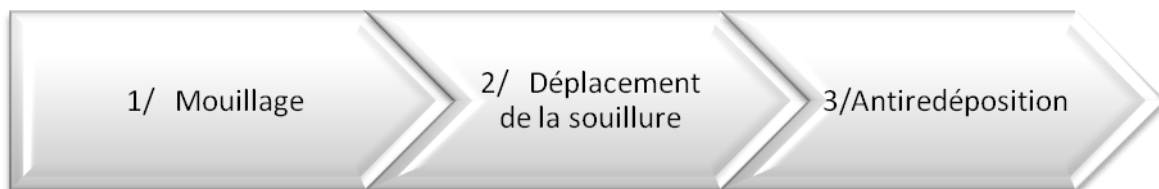
Le nettoyage demeure une préoccupation constante des responsables qui doivent produire un médicament de qualité que réclament le patient et les autorités sanitaires.

I. Mécanismes de nettoyage^[18] :

Le nettoyage consiste à éliminer d'une surface donnée, toute souillure visible ou invisible pouvant s'y trouver.

Ceci est réalisé par la détergence, un processus qui a fait l'objet des travaux scientifiques réalisés par des physiciens et des chimistes afin d'étudier la chimie du nettoyage, l'adhésion des souillures, la formation de dépôts et les mécanismes de leur élimination.

Les conclusions de ces travaux ont permis de décomposer le mécanisme de nettoyage en 3 étapes :



1/ Le mouillage :

La composition détergente va entrer en contact avec la souillure de la surface, puis va établir une force d'adhésion détergent-souillure plus grande que celle existant entre la surface et la souillure.

Dans ces conditions l'étalement puis la pénétration de la solution de nettoyage deviennent possible, il en résulte séparer la souillure de la surface.

2/ Le déplacement de la souillure :

La composition détergente mouille le support, s'adsorbe sur celui-ci, diminue son attraction pour la souillure et la détache jusqu'à ce qu'elle n'adhère plus au support.

Sa force intervient pour modifier les interfaces selon le schéma suivant :

surface-souillure + détergent → surface-détergent + souillure-détergent

Les souillures déplacées de la surface à nettoyer se retrouvent au sein de la solution détergente. Il est alors important d'éviter leur redéposition et leur adhérence sur les surfaces propres.

3/ *L'antiredéposition* ou le maintien de la souillure à l'écart de la surface à nettoyer :

Tableau 1 : Mécanismes intervenant dans l'Antiredéposition

Réactions chimiques	Phénomènes physicochimiques
<p>La composition détergente permet :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'Emulsification des salissures - Ou la Solubilisation des souillures <p>Une émulsion évolue vers d'autres stades : crémage, coalescence, floculation ou sédimentation, et mûrissement ; qu'il faut combattre soit par l'agitation mécanique, soit par la température.</p>	<p>Si la souillure est solide, il convient de la maintenir en suspension par l'utilisation de dispersants qui évitent la formation d'agrégats et la sédimentation, ceci soit par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Répulsion électrostatique : par les agents ioniques en milieu aqueux - Répulsion stérique par les agents polymériques non ionique.

II. Agents de nettoyage :

Les détergents sont des combinaisons de composés chimiques qui, associées aux 4 facteurs : temps, température, action mécanique, permettent de débarrasser une surface de sa souillure.

- Choix de l'agent de nettoyage : (Annexe 2)

Le choix du détergent à utiliser pour le nettoyage des équipements , certains facteurs clés ne peuvent être ignorés :

- Les souillures : solubles dans l'eau, émulsifiables (graisses), ou gonflent dans l'eau. Leur nature définira le détergent à employer : neutre ,acide, alcalin...
- La surface à nettoyer : le détergent ne doit pas être corrosif vis-à-vis de l'inox qui forme les équipements de la production.

- La qualité de l'eau : représente 90-95% de la solution de nettoyage, sa dureté doit être équilibré de façon à éviter l'entartrage et pouvoir régler le détergent en conséquence.
- La température doit être convenable à la formule du détergent utilisée.
- Les modes d'application : Trempage, nettoyage en place qui ne tolèrent pas la mousse, ou pulvérisation.

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

III. Désinfection^[18]:

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

Les désinfectants autorisés pour le traitement des surfaces pouvant entrer en contact avec les produits alimentaires sont listés dans l'annexe 3.

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

Tableau 2 : Comparaison des étapes de nettoyage et de désinfection :

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

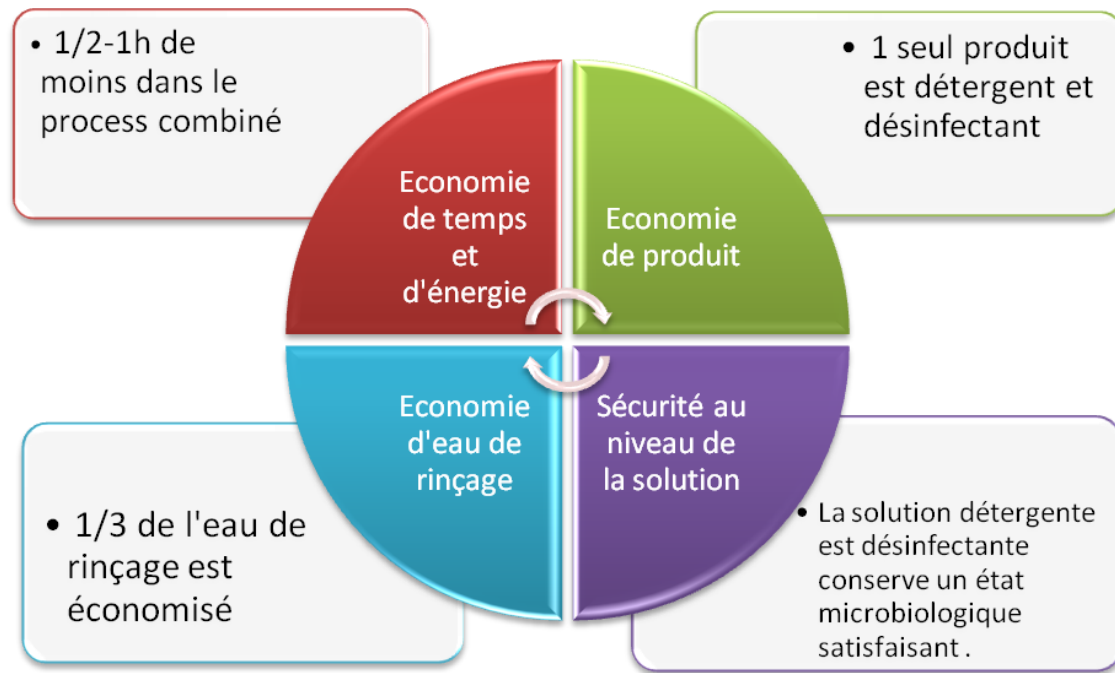


Figure 2 : Apports De La Combinaison Nettoyage-Désinfection

IV. Technologies de nettoyage et de la désinfection^[18]:

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

1. Rinçage :

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

Plusieurs types de rinçage sont à considérer :

- Le pré-rinçage : effectué entre la fin de la production et le nettoyage proprement dit, élimine la majorité de la matière organique restant dans l'équipement ;
- Le rinçage intermédiaire : effectué entre différentes étapes de nettoyage désinfection, assure l'élimination plus ou moins complète d'un détergent présent dans l'équipement ;

- Le rinçage final : destiné à laisser l'équipement dans un état de propreté satisfaisant pour permettre la reprise de la production . Ce rinçage doit éliminer avec l'eau purifiée , toutes les traces de produits chimiques ou désinfectant restant dans l'équipement.

Les paramètres influençant le rinçage sont :



2. Nettoyage :

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

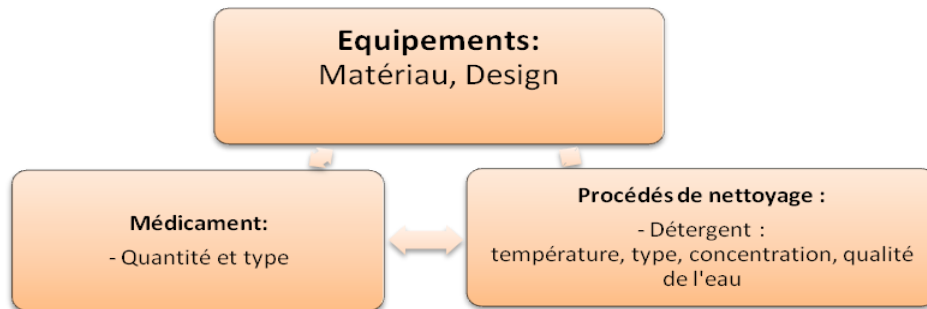
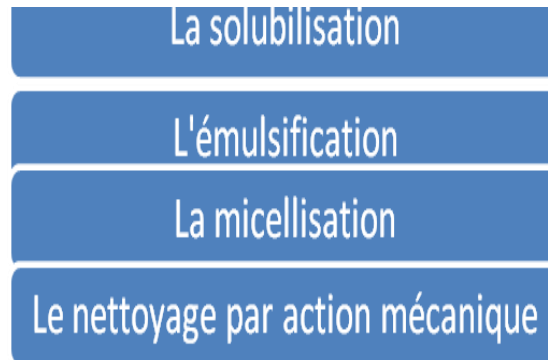


Figure 3: Principaux Facteurs Impliqués Dans Le Nettoyage

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



Les paramètres affectant les cinétiques de nettoyage :



Conclusion :

*Les opérations de nettoyage une fois établies, doivent être **documentées** et doivent faire l'objet d'une étude d'**efficacité** deux aspects faisant l'objet des chapitres suivants.*

CHAPITRE 3 - PROCEDURES DE NETTOYAGE :

Le nettoyage comme toutes les opérations pharmaceutiques doit faire l'objet de *procédures écrites de nettoyage* donnant des indications nécessaires à sa réalisation ^[5].

I. Etablissement des Procédures de nettoyage :

Les procédures de nettoyages doivent contenir une description détaillée de la méthode de nettoyage permettant aux opérateurs de nettoyer chaque pièce de l'équipement d'une façon reproductible. Les procédures de nettoyage doivent inclure ^[4] :

- Les Responsabilités
- Une description complète des méthodes et des matériels (matières), y compris la dilution d'agents nettoyants
- Quand c'est nécessaire, des instructions pour démonter et rassembler chaque article d'équipement pour assurer le nettoyage approprié
- Instructions pour le déplacement ou la destruction d'identification du lot précédent;
- Instructions pour la protection d'équipement propre de contamination avant utilisation;
- Inspection visuelle de l'équipement immédiatement avant utilisation,
- L'établissement du temps maximal qui peut s'écouler entre l'achèvement de traitement et le nettoyage d'équipement, quand c'est nécessaire.

Généralement il convient d'avoir une procédure générale de nettoyage, puis des procédures spécifiques pour chaque type d'équipement. Selon la complexité du système ou du procédé de nettoyage, de l'habilité et la formation du personnel , la documentation nécessaire pour l'exécution des étapes de nettoyage peut varier ^[2].

→ Autres documents :

- Enregistrement du nettoyage au niveau de cahier de route de la production
- Autres enregistrements qui accompagnent le dossier de lot pour montrer la date, le temps, le produit et le numéro(nombre) de chaque lot fabriqué dans l'équipement et la personne qui a exécuté le nettoyage ^[4].

- Etiquettes du local lors des opérations de nettoyage, étiquettes des équipements à leur état propre ou sale ^[5].

II. Suivi ^[5]:

Les procédures doivent être régulièrement révisées et tenues à jour. D'où la nécessité de diagnostiquer le terrain : ateliers de production, opérateurs, déroulement de nettoyage, être à jour lors de l'introduction de nouveaux procédés de fabrication ou de nouveaux produits ; pour enfin pouvoir adapter la procédure à son domaine d'application.

Conclusion :

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



*Deuxième partie:
Validation du nettoyage*



CHAPITRE 1 -INTRODUCTION A LA VALIDATION DE NETTOYAGE :

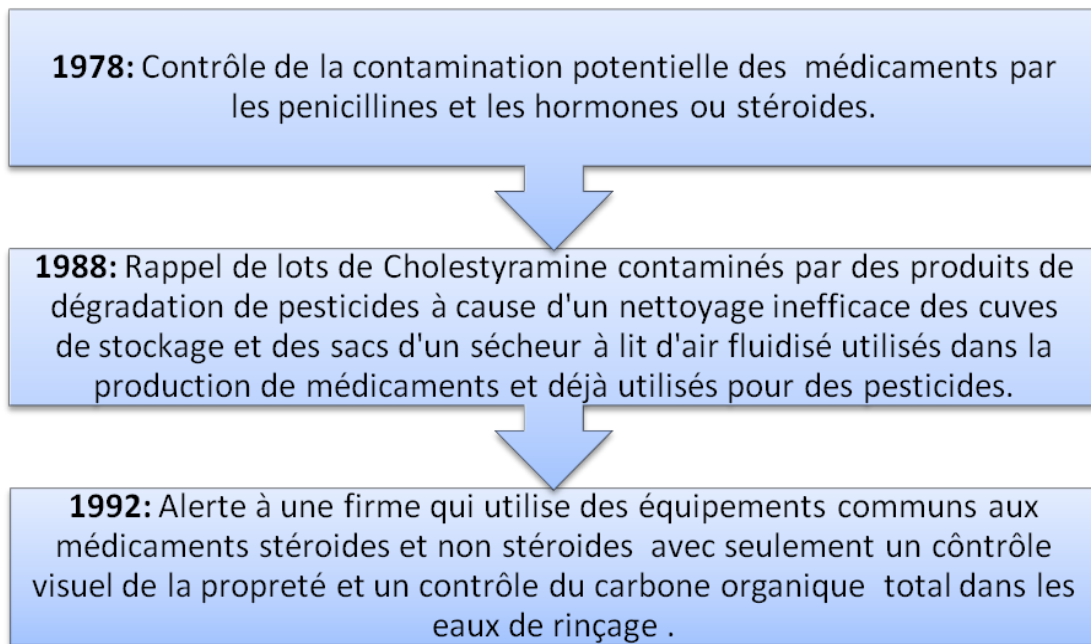
Les BPF ont traité la validation de nettoyage en 7 lignes directives annonçant en général les attentes de la réglementation vis-à-vis des pratiques de validation de nettoyage.

I. Définition ^[2] :

« La validation des procédés de nettoyage a pour objectif de démontrer d'une manière scientifique et documentée que le nettoyage des équipements de production permet d'atteindre le niveau de propreté attendu et réduire la contamination aux spécifications prédéterminées et ceci d'une façon reproductible. »

II. Contexte réglementaire ^[2]:

Le concept normatif de la « Validation de nettoyage » était, pour la FDA, la conséquence des investigations vis-à-vis des accidents de contaminations croisées liées aux nettoyages inadéquats des équipements et aux déficiences des contrôles :



**Figure 4 : Accidents De Contamination Croisée Ayant Déclenché
L'évolution de la réglementation**

De là est adressé le guide d'inspections de validation des procédés de nettoyage en 1993 qui explique les attentes vis-à-vis de la validation du nettoyage, et décrit les pratiques acceptables et non acceptables du nettoyage des équipements de production des médicaments.

Dans ce contexte, les réglementations européennes ont inclus la validation de nettoyage :

- BPF (Commission Européenne : CE) .
- ANNEXE 15 des BPF (CE) .
- ANNEXE 15 des BPF françaises (AFSSAPS).
- ICH Q7.
- PIC/S :The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme.

III. Objectifs de la validation du nettoyage ^[8,15,17,19,20] :

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

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

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

4- Réduction du solvant :

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

- ➔ réduire les émissions accrues des solvants organiques
- ➔ concevoir un procédé de nettoyage de coût moindre.

5- Réduction du temps de nettoyage :

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

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

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

→ Raccourcir la procédure de nettoyage de 3 heures en 15 minutes ne peut pas être significatif; cependant, convertir 2 jours de nettoyage à un processus de nettoyage de 4-5 heures peut être significatif.

→ Une rotation plus rapide autour de l'équipement de lot en lot ou de produit en produit dans un ordre de fabrication.

6- Utilisation fréquente de l'équipement ;

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

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

7- Extension du temps de vie de l'équipement ;

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

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

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

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

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

8- Equipements multiproduits :

La VN donne lieu à :

- Des procédures de nettoyage acceptables dépendant toujours à une mesure donnée sur ce que d'autres produits sont fabriqués sur le même équipement.
- La possibilité de groupage des produits ensemble et l'utilisation d'un procédé de nettoyage couvrant tous les produits de ce groupe.

9- Sécurité des opérateurs :

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

10- Rentabilité :

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

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

IV. Stratégies de la validation du nettoyage ^[27,30,32] :

Il peut y avoir plusieurs manières pour valider un procédé de nettoyage ^[2] .

Valider quoi? *Seules les procédures de nettoyage applicables aux surfaces de l'équipement en contact avec les produits doivent être validées^[1] .*

Valider quand ? *Les intervalles entre l'utilisation et le nettoyage ,entre fin d'utilisation et début de nettoyage ainsi qu'entre le nettoyage et la réutilisation doivent être validés ^[1,2].*

Valider comment ? *S'agissant des procédures de nettoyage applicables à des produits et des procédés similaires, la sélection d'une gamme représentative de produits et de procédés similaires est jugée acceptable. Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du "pire cas" qui tient compte des points critiques^[1] .*

Le principe de la VN est énoncé par les BPF et consiste à fixer logiquement *les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées ^[1].*



Figure 5 : Démarche Des Essais De La VN ^[1,2,3,4,5] :

Trois essais de validations sont réalisés dans les mêmes conditions^[1,2,3,4] ; quand on demande à la FDA pourquoi nous sommes tenus à 3 essais : elle répond que si le résultat est conforme 1 fois c'est un accident, 2 fois c'est une coïncidence, 3 fois c'est une validation^[8] .

V. Organisation documentaire autour d'une validation de nettoyage ^[1,24,26] :

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

1. Plan général de la validation de nettoyage

- *Le PDV doit être un document bref, clair et concis. Il présente les activités de validation des procédures de nettoyage, qualification des équipements et utilités.*

- *Le PDV doit comporter au minimum les données suivantes :*

(a) *politique de validation de nettoyage ;*

(b) *structure organisationnelle des activités de validation de nettoyage ;*

(c) *relevé des équipements et procédés de nettoyage à valider ;*

(d) *format de la documentation à utiliser pour les protocoles et les rapports de VN ;*

(e) *planification et programmation ;*

(f) *maîtrise des changements ;*

(g) *référence aux documents existants.*

- *Il en découle une procédure générale de validation de nettoyage qui indique comment se déroulera la validation de nettoyage en général^[2].*

2. Protocoles de validation du nettoyage

- *Il convient d'établir un protocole écrit précisant les modalités de mise en œuvre des activités de validation de nettoyage. Le protocole doit être revu et approuvé. Il doit définir les étapes critiques et les critères d'acceptation.*

- *Un protocole de validation des procédés de nettoyage est requis pour décrire comment le procédé de nettoyage va être validé ^[4].*

- *l'objectif de la validation du procédé de nettoyage,*
- *les responsabilités pour effectuer et approuver les études de validation,*

- l'équipement à nettoyer
- les procédures de nettoyage
- le matériel utilisé dans la VN
- les critères d'acceptation
- les méthodes analytiques.
- le type de prélèvements obtenus et comment ils peuvent être réalisés et analysés.
- les paramètres de contrôle et de suivi

- Les essais de VN doivent être réalisés suivant le protocole dressé et accompagné des enregistrements des résultats obtenus ^[2].

3. Rapports de validation du nettoyage

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

Après réalisation d'une validation de nettoyage satisfaisante, il doit être procédé à une libération officielle sous forme d'autorisation écrite en vue de la prochaine étape de validation de nettoyage. (1)

CHAPITRE 2 - PROGRAMME DE VALIDATION DU NETTOYAGE [8,10,11,15,17,19,20,23,24, 34] :

I. Conditions pré requises à la validation du nettoyage :

Il faut vérifier tous les paramètres pertinents pour faire en sorte que le procédé de nettoyage, dans son application ultime, est bien validé.

1. Equipements :

L'examen de la configuration des équipements doit permettre d'identifier les zones critiques (c'est-à-dire celles qui sont le plus difficiles à nettoyer) comme les tuyauteries, sacs pour les sècheurs à lit d'air fluidisé et les vannes, devraient être identifiés, en particulier dans les gros équipements pour lesquels des procédés semi-automatiques ou complètement automatiques de nettoyage en place sont utilisés. Ces pièces nécessitent des opérations de nettoyage performantes capables de résoudre la difficulté de nettoyage ^[2].

2. Procédures de nettoyage :

Elles doivent décrire tout le procédé de nettoyage, les parties critiques de l'équipement à nettoyer. Elles doivent aussi prévoir le temps limite entre fin de production et début de nettoyage spécialement pour les formes pâteuses et suspensions où le séchage des résidus affecte directement l'efficacité du procédé de nettoyage , et le temps limite de stockage^[2].

3. Personnel :

Une fois les difficultés de nettoyage relevées, les opérateurs doivent en être sensibilisés. Il faut évaluer l'expérience et le savoir faire de l'opérateur concernant ces cas de figures surtout quand il s'agit d'une méthode de nettoyage manuelle, c'est-à-dire une méthode qui par définition est variable. Les opérateurs qui effectuent un nettoyage manuel devraient donc être bien formés, évalués et faire l'objet d'une supervision périodique^[2].

II. Groupage et Sélection du worst case :

Il n'est pas nécessaire de valider chaque procédé de nettoyage s'appliquant à des produits et à des procédés très semblables. Une démarche considérée comme acceptable est une seule étude de validation fondée sur la pire éventualité, qui tient compte des critères pertinents dans l'évaluation de risque^[1,2,3,4].

La validation de nettoyage doit refléter l'état réel de l'équipement. Si plusieurs médicaments sont fabriqués sur le même équipement, ou des équipements sont nettoyés selon le même procédé, il est possible de sélectionner un produit ou un équipement représentatif de l'ensemble^[1,2].

1. Groupage des produits :

La sélection du produit le plus difficilement nettoyables peut être basée sur la solubilité, la difficulté de nettoyage, la toxicité et le risque potentiel^[4].

Il n'est pas nécessairement indiqué de se concentrer seulement sur le principe actif, car les excipients ou produits de dégradation peuvent être plus difficiles à éliminer^[2,3].

2. Groupage des équipements :

Les équipements peuvent être groupés par procédé de nettoyage, par le niveau de criticité des parties de l'équipement (accessibilité, forme, possibilité de démontage), état et nature de surface (lisse, rugueuse)^[2].

III. Détermination des critères d'acceptation

Les méthodes de détermination des limites à respecter dans des conditions données dans les études de validation des procédés de nettoyage sont un choix du fabricant, les limites doivent être pratiques, accessibles et vérifiables. L'objectif des inspections est de s'assurer que toutes les limites établies sont scientifiquement justifiables^[2].

1. Critère d'acceptation visuel ^[2].

Il importe de procéder à une inspection visuelle en plus d'effectuer des analyses afin de s'assurer que le procédé est acceptable. Il s'agit du contrôle du niveau organoleptique de la contamination résiduelle limité par l'absence de résidus visibles.

Quand le nettoyage est effectué entre deux lots d'un même produit , seul un examen visuel satisfaisant est suffisant pour valider le nettoyage .

2. Calcul du Critère d'acceptation des ingrédients actifs :

La limite résiduelle doit être pratique, réalisable, vérifiable et basée sur le résidu le plus délétère.

La contamination par des résidus de produits doit répondre à des critères définis, par exemple le plus rigoureux parmi les suivants ^[2,3]:

- i- pas plus de 0,1 % de la dose thérapeutique normale de tout produit ne peut être présent dans la dose quotidienne maximale du produit suivant;
- ii- pas plus de 10 ppm de tout produit ne peut être présent dans un autre produit;

Les limites peuvent être aussi établies en se basant sur le minimum connu en pharmacologie, toxicologie, ou activité physiologique des substances chimiques et leurs composants délétères^[2,4].

En ce qui concerne certains produits hautement sensibilisants ou très puissants (c'est-à-dire des pénicillines, céphalosporines ou stéroïdes puissants et cytotoxiques), les limites doivent être inférieures au seuil de détection des meilleures méthodes d'analyse existantes. En pratique, cela peut vouloir dire qu'il faut utiliser des installations dédiées à ces produits^[2].

3. Critère d'acceptation de contamination microbiologique :

Le nettoyage des équipements doit réduire la contamination microbienne totale dans les process de fabrication des médicaments^[2,4]. La limite microbiologique est celle exigée par la pharmacopée européenne pour chaque forme galénique.

4. Limite de contamination par l'agent de nettoyage

Les détergents devraient être facilement éliminés étant utilisés pour faciliter le nettoyage et ne faisant pas partie du procédé de fabrication. Des limites acceptables devraient être établies pour les résidus de détergent après le nettoyage^[2,3]. Au cas où les traces de détergents ne sont pas éliminées dans les eaux de rinçage ,il convient de sélectionner d'autres détergents.

IV. Choix et validation des méthodes d'analyse.

1. Méthodes d'analyses physicochimiques :

Dans la VN, des méthodes analytiques validées dont la sensibilité permette la détection des résidus ou contaminants doivent être utilisées. La limite de détection de chaque méthode analytique doit être suffisamment basse pour permettre de détecter le niveau de résidu ou de contaminant acceptable établi^[1,2].

Le taux de recouvrement de la méthode analytique doit être établi ^[2,4].

Le degré de validation analytique exécutée devrait refléter le but de l'analyse et l'étape du processus de production des médicaments^[4]. Le cas de la validation de nettoyage où seuls les critères de sensibilité et de spécificité sont obligatoires pour la validation analytique.

2. Méthodes d'analyses microbiologiques :

Les méthodes d'analyses microbiologiques employées sont incluses dans la pharmacopée en vigueur, il ne requièrent pas une validation ^[4].

V. Développement et validation des méthodes de prélèvements :


Il existe deux types d'échantillonnage jugés acceptables: l'échantillonnage direct de la surface (écouvillonnage) et l'échantillonnage indirect (utilisation de solutions de rinçage). L'idéal consiste généralement à associer les deux méthodes, particulièrement dans le cas où certaines pièces d'équipement ne sont pas assez accessibles pour permettre un échantillonnage direct des surfaces^[2,3].

a- Méthode d'écouvillonnage :

C'est la méthode la plus recommandée dans la VN, elle implique une application d'une force physique et chimique.

Le choix du matériel d'échantillonnage (tissu de l'écouvillon) et le solvant de prélèvement influera sur la capacité à récupérer un échantillon de façon précise^[2,3,4].

Tableau 3 : Avantages et inconvénients de l'écouvillonnage

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement des zones les plus difficiles à nettoyer et qui sont raisonnablement accessibles - Prélèvement possible par la force physique des résidus qui sont « bien asséchés » ou sont insolubles <div style="text-align: center;">  </div> <p>Niveau de résidus par aire de surface.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Impraticable quand les surfaces de contact avec le produit ne sont pas facilement accessibles à cause de la configuration des équipements (Tuyauteries, vannes ...)

a. Méthodes de rinçage ^[2,4]:

C'est la méthode de prélèvement à laquelle on a recours quand la pièce à prélever est inaccessible à l'écouvillon.

Elle Utilise un solvant qui solubilise les traces de la surface prélevée.

Tableau 4 : Avantages et inconvénients du rinçage supplémentaire

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Echantillonnage d'une grande surface, - Echantillonnage des systèmes inaccessibles ou des systèmes qui ne peuvent être démontés de routine.. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dilution des résidus

b. Méthodes de placebo :

Consiste à fabriquer un lot placebo sur l'équipement après nettoyage, et prélever un échantillon de ce lot pour quantifier les résidus du produit précédent ^[2].

Il est difficile de garantir que le contaminant sera dispersé uniformément dans tout le système ou qu'il sera éliminé de la surface de l'équipement de façon uniforme. En outre, si le contaminant ou le résidu est formé de particules assez grosses, il peut ne pas être dispersé uniformément dans le placebo. Enfin, la puissance analytique de l'épreuve peut être grandement réduite si le contaminant est dilué. Pour ces raisons, cette méthode doit être complétée avec des échantillons de rinçage et/ou d'écouvillonnage^[2,3].

VI. Déroulement des essais de la validation du nettoyage :

La VN devrait attester que le nettoyage de routine permet de débarasser l'équipement des contaminants résiduels et que l'entreposage de l'équipement ne permet pas la prolifération microbienne. Il faut établir des délais pour l'entreposage de l'équipement sale, entre la fin de la production et le début du nettoyage de même que pour l'entreposage de l'équipement propre^[2,3].

VII. Suivi de la validation de nettoyage, Change control et revalidation :

1. Suivi de la validation de nettoyage :

Les procédures de nettoyage doivent être suivies dans des intervalles appropriés après la validation afin d'assurer que ces procédures sont efficaces quand elles sont utilisées en routine durant la production. La propreté de l'équipement peut être contrôlée par des tests analytiques non spécifiques^[2,4].

2. Change control ou maîtrise de changements^[1,4]:

Des procédures écrites doivent être établies en vue de décrire les mesures à mettre en œuvre en cas de modification d'une matière première (traceur), du matériel de nettoyage (détergent), de l'environnement de nettoyage, de la méthode de nettoyage ou d'analyse ou de tout autre changement susceptible d'influer sur la qualité du produit ou la reproductibilité du procédé de nettoyage.

Il convient d'évaluer l'impact probable de la modification en réalisant une analyse de risques. La nécessité de réaliser des revalidations, ainsi que la portée de celles-ci doivent être déterminées.

3. Revalidation^[1,4]

Les installations, systèmes, équipements et procédés, y compris le nettoyage, doivent être régulièrement évalués en vue de confirmer leur validité. Lorsque aucun changement important n'est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation.



*Troisième partie :
Particularités des formes
pâteuses*

Les formes pâteuses sont des formes galéniques préparées sous forme de mélange plus ou moins onctueux de consistance plus ou moins pâteuse, destinées à être conditionnées sous forme solide (suppositoires, ovules) ou sous forme pâteuse (pommades, crèmes et gels) [7,16,34].

I. DEFINITIONS :

– Les Formes topiques destinées à être appliquée sur la peau :

- Les gels sont des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés.
- Les Crèmes sont des préparations multiphasées composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse stabilisées par un tensioactif.
- Les Pommades sont des préparations composées d'un excipient monophasé avec des substances liquides ou solides qui y sont dispersées

Les excipients utilisés peuvent être des substances d'origine naturelle, ou synthétique, et être constitués d'un système à une seule ou à plusieurs phases. Selon la nature de l'excipient, la préparation peut avoir des propriétés hydrophiles ou lipophiles. D'autres excipients appropriés peuvent être utilisés (antimicrobiens, stabilisants, antioxydants, émulsifiants..)

– Les Formes rectales et vaginales :

- Les Suppositoires et les ovules sont des préparations unidoses solides. Leur forme, volume et consistance sont adaptés à la voie d'administration, Composés de un à plusieurs PA dispersés ou dissous dans un excipient simple ou composé (soluble ou dispersible dans l'eau) et qui fond à la température du corps.

➔ Bien que destinées à une toute autre voie (rectale, vaginale), ces formes galéniques présentent certains aspects communs avec les pommades, notamment à travers quelques excipients tels certains glycérides et macrogols que ces formes peuvent contenir.

II. CADRE REGLEMENTAIRE :

Dans une annexe particulière, les BPF attirent l'attention sur la fabrication des formes pâteuses qui peuvent s'avérer particulièrement vulnérables aux diverses contaminations, notamment celle d'origine microbienne s'il y a une phase aqueuse.

Une ligne directive 9 des BPF françaises mentionne les précautions à prendre en compte concernant les locaux, le matériel et le nettoyage de ces formes^[6].

- L'utilisation du matériel en verre est à éviter, l'acier inoxydable de qualité supérieure est recommandé ;

- La qualité de l'eau utilisée doit être supérieure

- Les procédés de nettoyage et désinfection doivent être validés, un point sur lequel la ligne directive insiste.

- Le maintien de l'homogénéité du mélange au cours de stockage et de transfert doit être assuré.

III. LOCAUX DE PRODUCTION :

• Locaux : Toutes les salles de production sont classé D :

- La température et l'humidité sont maîtrisées

- La pression des locaux est maîtrisée étant un autre moyen qui renforce la prévention de la contamination croisée.

IV. EQUIPEMENTS DE PRODUCTION :

1. Type de surface ^[18]:

Comme tous les équipements de production pharmaceutique qui rentrent en contact avec le produit, ils sont en INOX 316 L.



- inox de qualité alimentaire, inox Austénitique au Nickel-Chrome-Molybdène soit 17 % de chrome, 10.30 % de nickel et 2.10 % de molybdène.

- conforme à des Normes européennes (norme EN 10088 en particulier) et américaines (normes de l'AISI) ; L signifie *low carbon* (bas carbone), H signifie *High carbon* (haut carbone).

Néanmoins, il existe des pièces des équipements (flexibles, racleurs...) qui sont en plastique de qualité alimentaire (téflon, nylon, polyéthylène, silicone).

2. Types d'équipements :

Tableau 5 : Equipements de production des formes pâteuses

<i>Pommades crèmes et gels</i>	<i>Suppositoires et ovules</i>
<p>- <i>BROYEUR</i> : Si le PA est solide et insoluble dans les excipients → Broyage à sec ou au sein de l'excipient fondu → granulométrie convenable pour éviter la sédimentation pendant le remplissage</p>	
<p>- MELANGEURS MALAXEURS à mouvement planétaire et racloir, ou mélangeurs à hélices, ou agitateurs à turbines.</p> <p>L'enceinte est munie d'une double paroi dans laquelle circule un fluide chaud pendant le mélange, puis ensuite un fluide froid pour assurer un refroidissement suffisamment rapide.</p>	<p>- FONDOIR : cuve en inox à double parois entre lesquelles circule un fluide à T° parfaitement réglée.</p> <p>Dans notre cas il est aussi un MELANGEUR muni d'un agitateur rapide à hélice et des racleurs.</p> <p>→ Tamis ou grilles : traversés par le mélange, ils retiennent les masses d'excipients non fondues.</p>
<p>- Remplisseuse des tubes : machines à haut rendement (milles tubes/h)</p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Tubes en aluminium, pour prévenir l'entrée d'air dans le tube après chaque prélèvement comme c'est le cas pour les tubes plastiques, par ailleurs l'aluminium utilisé est vernissé de l'intérieur afin d'isoler le métal du produit.</p>	<p>- Machine à répartition destinées au remplissage des moules</p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Alvéoles en polyéthylène, en PVC non plastifié ou en acétate de cellulose.</p>

V. PROCÉDES DE FABRICATION :

1. Les pommades, crèmes et gels :

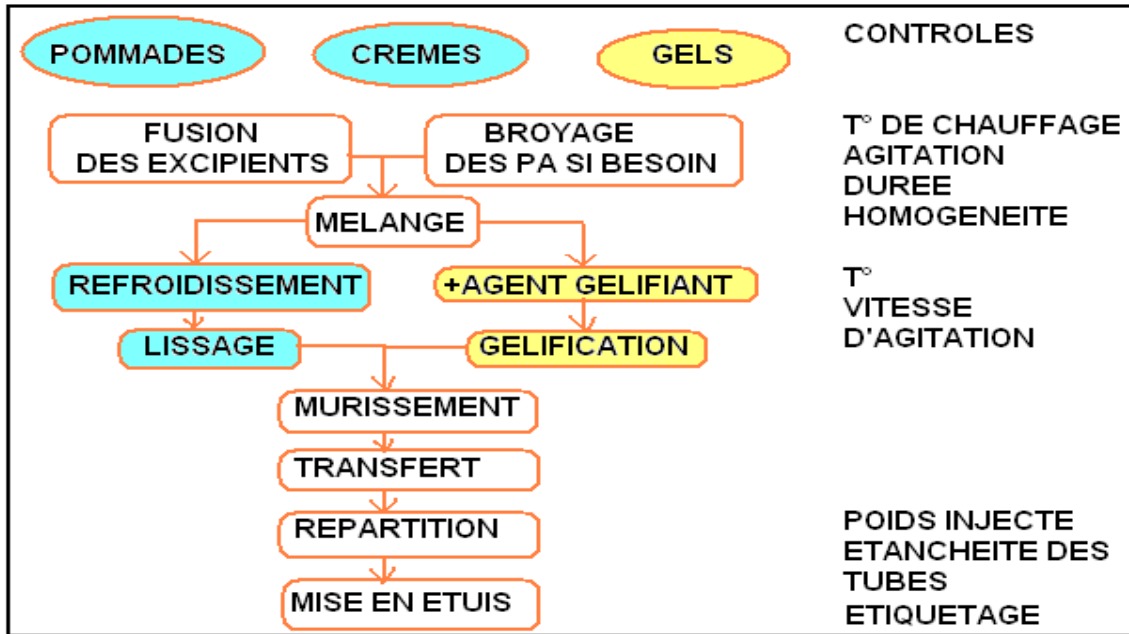


Figure 6 : Procédé De Fabrication Des Pommades, Crèmes Et Gels

2. Les suppositoires et ovules :

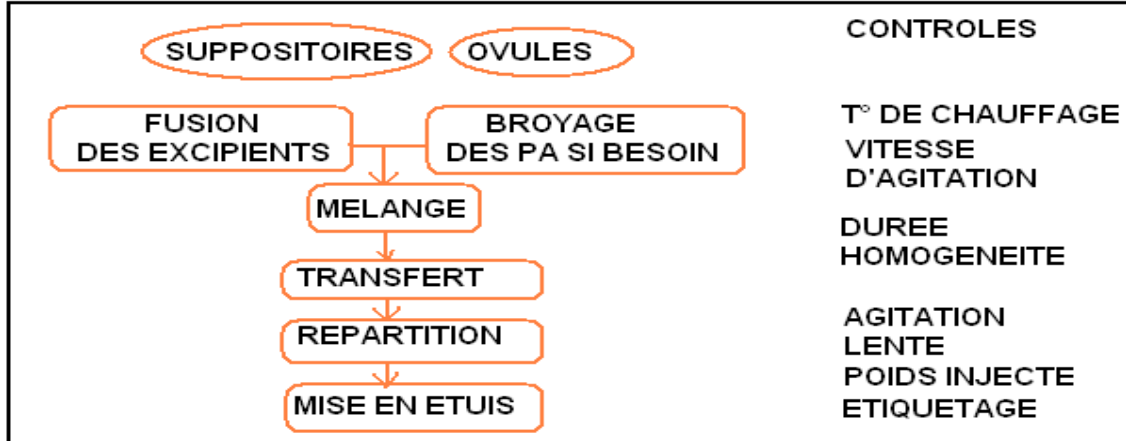


Figure 7 : Procédé De Fabrication Des suppositoires et ovules :

→ **Précautions :**

- Il est très important de pouvoir régler avec précision la température pendant toute la durée de production.

- Eviter l'inclusion des bulles d'air dans la masse. L'agitateur est plongé au fond dans la masse et la vitesse est réglée convenablement.

→ **Conclusion :**

La production des formes pâteuses implique la maîtrise des paramètres suivants :

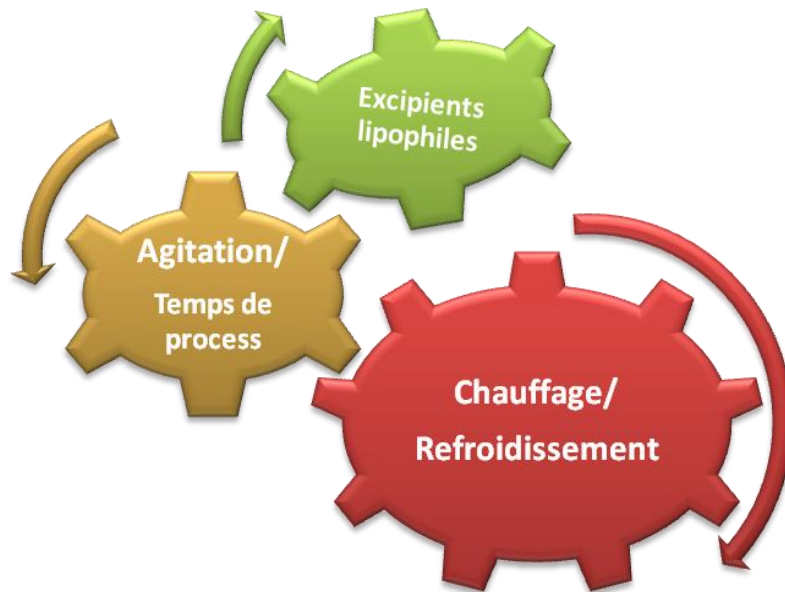


Figure 8 : Paramètres communs aux process des formes pâteuses

Ainsi le nettoyage des équipements de fabrication de ces formes médicamenteuses doit être spécialement configuré en tenant compte de ces paramètres afin de prouver son efficacité adaptée au besoin exprimé. Ceci a fait l'objet d'études pratiques présentées dans les chapîtres suivants.



*Quatrième partie :
Etude Pratique*



I. INTRODUCTION

Nous avons présenté en première partie une étude fondamentale sur le nettoyage des équipements de production pharmaceutique et sa validation ; nous avons énumérés quelques caractéristiques des formes pâteuses, mais nous pensons tout de même qu'une telle étude peut être tellement plus efficace quand elle est combinée avec l'expérience sur le terrain.

Pour cela nous avons réalisé ce travail basé sur notre expérience avec les applications de la validation du nettoyage en industrie pharmaceutique pendant 8 mois dans les ateliers de production des formes pâteuses. Ce travail nous a mis face à la tâche difficile de concevoir des procédés de nettoyage et les valider ensuite, dans la production pharmaceutique.

Cette partie pratique de la thèse commence par la discussion les aspects qui couvrent les procédés de nettoyage des formes pâteuses, puis la méthodologie établissant des limites des résidus et choisissant les méthodes d'échantillonnage appropriées et les méthodes analytiques convenables.

Par ailleurs les étapes de la réalisation de la validation du nettoyage seront décrites, les résultats des essais seront représentés et interprétés l'objectif final étant de conclure avec des recommandations qui nous permettront l'amélioration des procédures de nettoyages des équipements de production des formes pâteuses.

Les exemples donnés dans ce travail impliquent des systèmes dont le nettoyage est simple. Le nettoyage de systèmes plus complexes, exigera généralement plus de considération des détails, des limitations et des interactions diverses impliquées.

II. MATERIELS ET METHODES :

Ce chapitre rapporte le contenu des protocoles de validation de nettoyage des équipements destinés à la production des formes pâteuses.

II-1. L'Objectif :

La validation du nettoyage des équipements destinés à la fabrication des suppositoires et ovules consiste à prouver d'une manière scientifique et documentée que les procédés de

nettoyage préétablis sont efficaces à rendre des équipements propres et éliminer tout risque associé à la contamination physique, chimique et microbiologique.

II-2. Responsabilités :

La mise en place d'un projet validation de nettoyage, il est indispensable de nommer le chef de projet ainsi que les différents intervenants vu que réussite de la réalisation du projet repose sur la contribution de chaque service : la production, le laboratoire de contrôle, l'assurance qualité et la maintenance.

Avant de mettre en œuvre une stratégie de la validation du nettoyage, le niveau de propreté visé était déterminé grâce à l'étude sur le terrain de la configuration des locaux et des équipements, des procédés de fabrication et des procédures de nettoyage , ceci dans le but d'élaborer une stratégie de validation de nettoyage des équipements de production des formes pâteuses applicable et mieux adaptée.

II-3. Prérequis de la validation du nettoyage :

L'unité de production des formes pâteuses est constituée de deux ateliers :

- Un atelier pour le mélange et la répartition des formes suppositoires, ovules.
- Un atelier pour le mélange et la répartition des formes pommades, crèmes et gels.
- Un atelier de conditionnement secondaire
- Une laverie dédiée au nettoyage du matériel utilisé pour les formes pâteuses.

Comme il y a deux ateliers de production classés par formes galéniques, nous avons gardé ce classement pour la collecte des informations suivantes :

1. Equipements :

COMME nous avons vu dans le chapitre précédent, les équipements utilisés dans la fabrication et la répartition des formes pâteuses associés au petit matériel constituent une ligne d'équipements de production (figures 9 et 10), ceci dit tous les produits passent par ces équipements.

Tableau 6 : Equipements de production des formes pâteuses

Formes Galéniques	Equipements	MATERIEL ASSOCIE
Suppositoires Et Ovules	1/ Broyeur P + Flexible F1 (annexe 4) 2/ Cuve Mélange B (Annexe 5) 3/ Machines A Répartition C1 Et C2 (ANNEXE 6)	1/ Pelle P1 2/ Spatule S 3/ Sonde 4/Grille de filtration 5/ 2 récipients en inox
Pommades, Crèmes Et Gels	1/ Broyeur P + Flexible F2 2/ Cuve Mélange U 3/ Machine A Répartition K 4/ Pompe De Transfert + 2 Flexibles 5/ 2 Fûts De Stockage 6/ Agitateur I (Dédié)	1/Pelle P2 2/Spatule S 3/ 1 décalitre inox

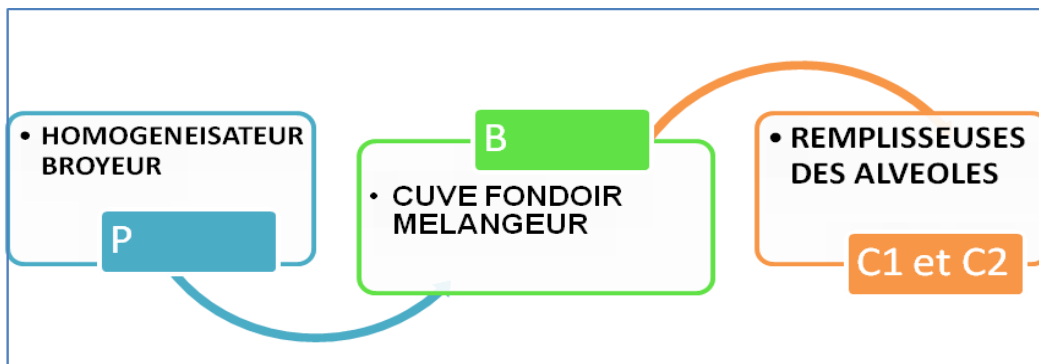


Figure 9 : La ligne de production des suppositoires et ovules.

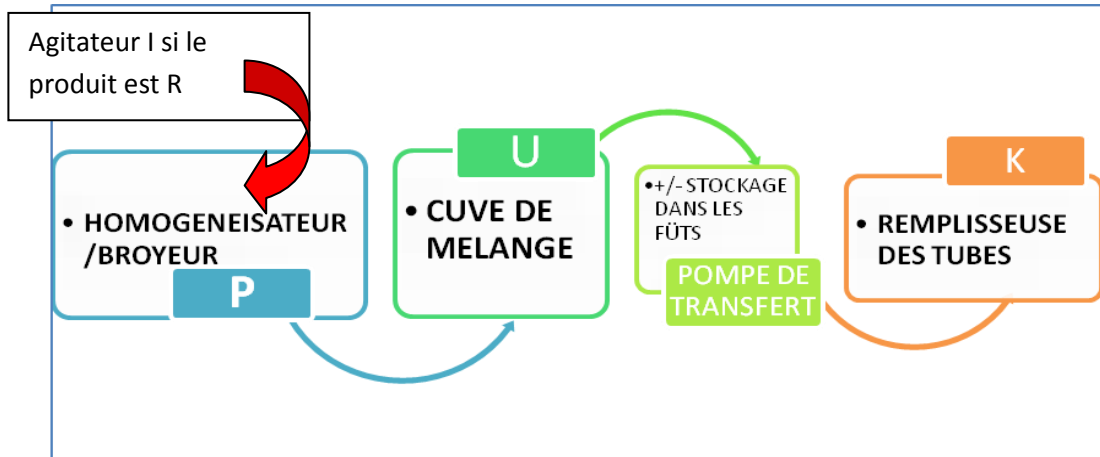


Figure 10 : La ligne de production des pommades, crèmes et gels :

Nous rappelons que les parties de l'équipement en contact avec le produit sont celles qui feront l'objet de la validation du nettoyage. Les surfaces des équipements qui entrent directement en contact avec le mélange sont calculées. Voir le tableau 7 et 8.

Pour cela nous avons examiné chaque équipement à l'état propre, les différentes pièces et leurs formes, le type de surface. Puis à l'état d'utilisation en production afin de déterminer les surfaces de l'équipement entrant directement en contact avec le produit fabriqué.

Tableau 7- Equipements pour suppositoires et ovules :

N°	Equipement ou matériel en contact avec le produit	Surface de contact cm ²
1	Broyeur homogénéisateur A + Flexible + Pelle + Spatule	4 668 648 170
2	Fonduir mélangeur B +2 Seaux en inox + Grille de filtration + Sonde	43 261 6 333 912 80
3	Machines à répartition C1 ou C2	14 002
		Surface totale de contact = 70074 cm ²

Tableau 8 : Equipements de production des pommades, crèmes et gels :

N°	Equipement	Surface de contact cm ²
1	Broyeur homogénéisateur PUC+ Flexible + Pelle + Spatule	2655 490 170
2	Cuve de mélange UNIMIX +2 grands fûts en inox + 1 décalitre inox	37849 2x 20793 2565
3	Machine à répartition KALIX	20951
4	Pompe de transfert Flexible 1 Flexible 2	2189 2614 2198
		Surface totale de contact = 113267 cm ²

Ce sont des équipements multiproduits, destinés aux opérations de production de plusieurs produits dont le nombre s'élève à 8.

Un facteur qui influence les équipements multiproduits est la possibilité de groupage, ce point sera discuté dans le paragraphe C « sélection du pire cas ».

L'examen des équipements permet de relever les zones difficilement nettoyables, ce sont les zones les moins accessibles aux eaux de nettoyage et désinfection, et ce sont les points qui seront visés dans la validation de cycles de nettoyage. Voir le paragraphe F « méthodes de prélèvements ».

2. Procédures de nettoyage :

Les équipements décrits sont différents par leur configuration, par leurs types de surfaces, par la criticité de quelques points et donc ils ont différentes méthodes de nettoyage. Les procédures de nettoyages sont particulières pour chaque type d'équipements, et traite les paramètres suivants :

2-1. Le matériel de nettoyage :

Des éponges, des tissus d'essuyage et des brosses sont utilisés dans le nettoyage et désinfection des équipements.

La qualification de ce matériel suppose qu'il est adapté aux surfaces et au mode de nettoyage et qu'il ne transfère pas de contamination entre temps. Ces facultés étaient vérifiées comme suit :

Une nouvelle éponge utilisée pour le frottement des pièces à l'aide du détergent fait l'objet d'un suivi d'état après plusieurs nettoyages, dès qu'elle commence à perdre sa consistance et son intégrité, elle est écartée.

Les tissus d'essuyage et les brosses sont décontaminés avec le détergent désinfectant puis essorés et séchés.

2-2. L'agent de nettoyage :

C'est le détergent désinfectant utilisé dans les opérations du nettoyage, sa qualité conditionne son efficacité à éliminer les traces des produits et les particules viables.

Nous disposons de 2 agents de nettoyage l'un des deux est utilisé souvent quand à l'autre son emploi est conditionné par l'état de stock. Sans oublier de mentionner l'intérêt d'alterner deux substances biocides afin de prévenir l'apparition d'une résistance microbienne aux produits désinfectants ^[11].

La documentation concernant la composition du détergent désinfectant, les données de sécurité, le mode d'emploi, la méthode de dosage et la méthode de recherche de traces, est indispensable pour mieux réussir le projet de VN. Cette documentation est mise à notre disposition par le fournisseur du produit de nettoyage.

a. Caractéristiques des agents de nettoyage :

Appartenant à la famille des ammoniums quaternaires, les deux détergents désinfectants dont nous disposons sont connus pour être peu toxiques, non corrosifs, à coût modéré et sélectionnés pour leurs caractéristiques suivantes:

Tableau9 : Caractéristiques des ammoniums quaternaires ^[10]:

Caractères physicochimiques	Propriétés microbiologiques
<ul style="list-style-type: none">- Pouvoir mouillant, solubilisant, émulsionnant.- Solubilité dans l'eau et l'éthanol- Pouvoir réducteur donc non oxydant ; les aciers inoxydables et les matériaux plastiques constituant les surfaces d'application en sont adaptés.- Stables (pH- température)	<ul style="list-style-type: none">- Antimicrobien de premier ordre : bactéricide, fongicide, peu virucide.- Mécanisme d'action : adsorption au niveau des groupements négatifs de la paroi microbienne, il en résulte une modification de la perméabilité et une dénaturation des enzymes.

b. La concentration en agent de nettoyage :

La concentration employée pour le nettoyage des formes pâteuses est logiquement plus grande que la concentration habituellement préparée pour éliminer les traces des autres formes galéniques. Les formes pâteuses étant constituées essentiellement par des excipients lipophiles, qui se présentent sous forme de graisses ayant besoin d'une force de détergence considérable afin de les éliminer.

De ce fait nous avons démontré qu'une concentration de 3 - 12% du détergent A, et de 5% du détergent B étaient suffisantes pour éliminer les différents types de graisses.

c. Le temps de contact :

Pour l'élimination des graisses, le temps de contact était validé pour être le temps de contact entre les surfaces et le nettoyant, efficace pour éliminer la contamination visuelle.

Pour cela on était amené à indiquer à l'opérateur le mode de dilution, de superviser le nettoyage des équipements après différentes concentrations du détergent laissé en contact avec les surfaces pendant 5,10,20 et 30 minutes puis de contrôler la propreté visuelle afin de pouvoir sélectionner la concentration et le temps de contact les plus efficaces éliminant les salissures.

Tableau 10 : Action du produit détergent A

concentration	T°	TEMPS CONTACT (Min)
3%	90	30
10%	60	20
20%	50	5

2-3. La réalisation du rinçage, du nettoyage et de la désinfection :

Le nombre de cycle de rinçage et la température de la solution de rinçage dépendent de la nature et de la concentration des souillures.

L'efficacité de l'eau chaude 90° combinée à l'action mécanique, qu'il s'agisse d'un brossage ou d'une agitation automatique a été évaluée par le contrôle visuel relevant l'absence de traces et l'élimination des substances graisseuses.

Les pièces démontables des machines sont elles, trempées dans la solution de nettoyage à la concentration recommandée et restant en contact le temps nécessaire pour l'élimination des graisses.

La combinaison des 4 paramètres : température, temps de contact, action mécanique et action chimique nous permet d'élaborer un procédé de nettoyage qui sera vérifié par la suite.

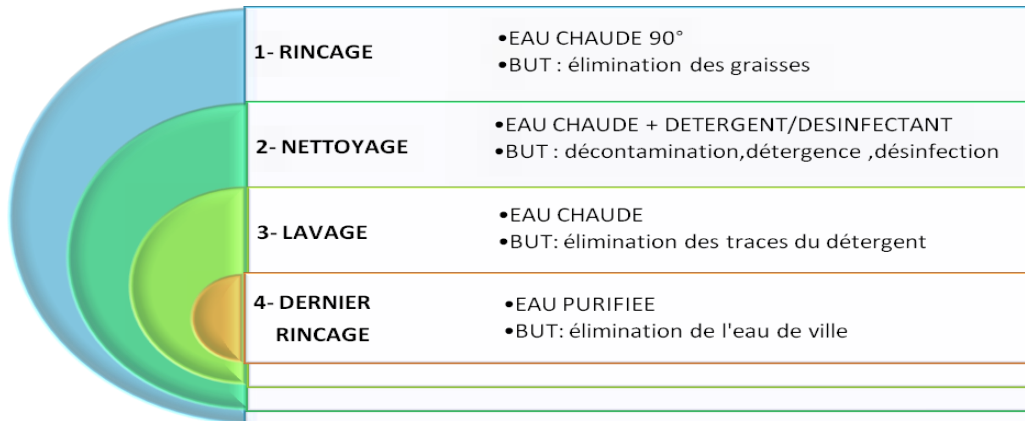


Figure 11 : Cycle général de nettoyage pour pommades, crèmes, suppositoires et ovules

Le même cycle est appliqué pour le nettoyage des gels avec l'utilisation de l'eau froide à la place de l'eau chaude.

2-4. Séchage :

Il permet de débarrasser l'équipement des restes d'eau purifiée.

La méthode de séchage est différente selon l'équipement :

Tableau 11 : Méthodes de séchage :

Equipement	Méthode de séchage
Cuves de mélange	Chauffage
Trémie + pièces démontées + petit matériel	Essuyage à l'éthanol 70°

L'essuyage à l'alcool nous a étonné, c'est une pratique ayant pour objectif un séchage rapide des pièces. Mais des résidus d'éthanol restent après évaporation, notre curiosité nous a amené à vérifier la conformité des traces d'alcool restantes par rapport aux normes acceptables.

2-5. Documentation :

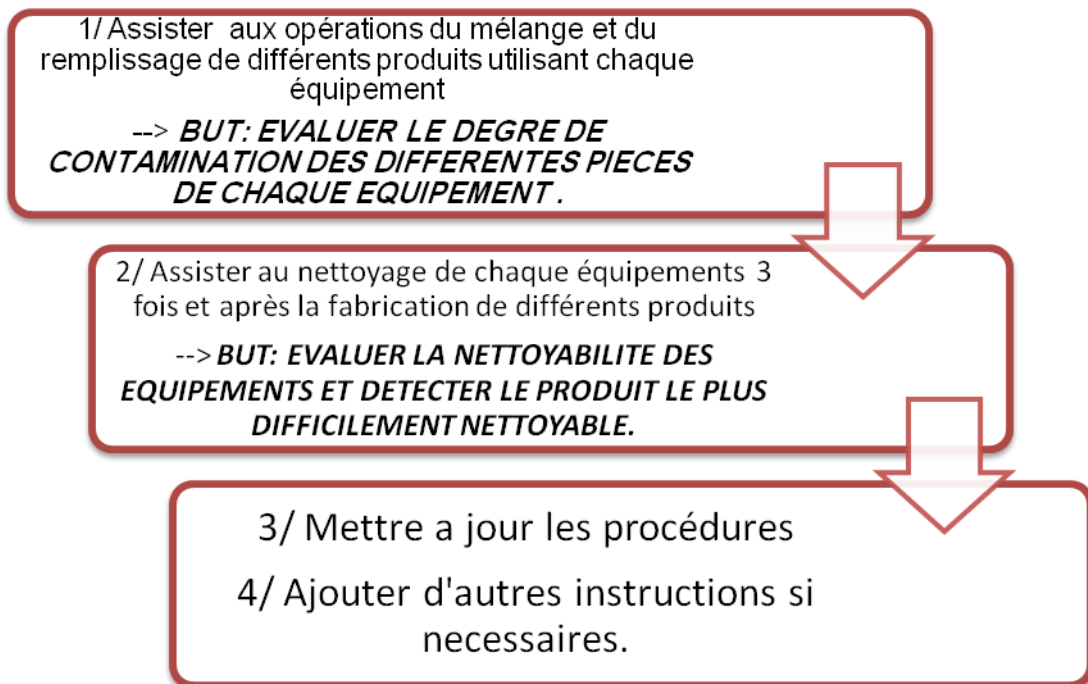
La validation du nettoyage est donc essentiellement une preuve d'efficacité du procédé de nettoyage utilisé. Ceci dit avant d'entamer la validation des procédés de nettoyage, ceux-ci doivent exister.

Sur le terrain :

Tableau 12 : Liste des procédures de nettoyage

Procédures déjà écrites	Procédures à formaliser
1/ Procédure de nettoyage pour la cuve fondoir B	3/ Procédure de nettoyage pour le broyeur P
2/ Procédure de nettoyage pour les deux machines à répartition C1 et C2 ayant la même configuration et étant de la même série.	4/ Procédure de nettoyage pour l'ensemble du petit matériel qui intègre la spécificité de chaque type de matériel .

Pour rédiger les nouvelles procédures, nous avons suivi la démarche suivante :



La validation des procédés de nettoyage sera appliquée aux procédures de nettoyage même déjà existantes réactualisées selon l'étude de terrain que nous avons fait concernant l'utilisation du détergent (temps de contact et concentration) et la succession des opérations de décontamination ,de nettoyage et du lavage.

Les pratiques sur lesquelles nous avons insisté pour la mise a jour des procédures de nettoyage à valider sont :

- Respect de la succession des étapes de nettoyage*
- Formation du personnel sur la méthode de préparation de la dilution du détergent désinfectant :*

Exemple : 1 bidon de 5l dans une cuve de 340l (cuve B) fait une concentration de 1.16% qui sera validée dans les essais de la validation du nettoyage

- Insister sur l'utilisation d'éponges et de tissus en bon état*
- Interdire le séchage par le papier et l'alcool isopropylique et laisser sécher le matériel a l'air libre si ce n'est le chauffage pour les cuves*
- Laisser égoutter les vannes et les flexibles pour séchage avant mise en cellophanes*

Les procédures de nettoyage étant établies, elles feront l'objet de la validation, une question se pose surtout quand il s'agit de procédures de nettoyage déjà existantes : est ce que l'opérateur applique exactement ce qui est écrit sur la procédure ? Ou bien il inverse les étapes ? Ou bien il a développé une méthode meilleure de nettoyage. Et c'est là où notre présence pendant le nettoyage et la fabrication était d'une utilité immense nous permettant de relever les cas critiques des nettoyages.

Ainsi la validation des procédés de nettoyage serait appliquée à la méthode de nettoyage écrite et utilisée par l'opérateur, l'implication de celui-ci s'avère un élément clé dans la réalisation de notre projet.

3. Le personnel :

L'implication des opérateurs nous est d'une grande utilité étant les opérateurs qui réalisent les opérations de la production et les meilleurs placés pour nettoyer les équipements qu'ils ont utilisés, pour cela :

Nous avons établi un questionnaire (Annexe 7) destiné aux opérateurs pour relever les difficultés rencontrées lors des nettoyages, pour évaluer leur formation sur la procédure de nettoyage en vigueur et pour répondre aux nouveaux besoins afin d'assurer un nettoyage performant.

Tableau 13 : Résultats de l'enquête effectuée avec le personnel chargé de nettoyage

Domaine d'application		Résultats de l'enquête	Constat
Difficulté de nettoyage	Equipements	Par ordre de priorité : 1- Les répartisseuses C 2- La répartisseuse K 3- Les cuves B et U	Ce classement donne une idée sur la possibilité de regroupement des équipements et produits afin d'appliquer la VN au « pire cas »
	Produits	1- Gels 2- Ovules 3- Pommades	
Production	Nombre de lots successifs	3 à 15 lots	Cela justifie la nécessité de travailler en compagnie.
	Rencontre production et nettoyage dans le même local	Dans des cas exceptionnels avec prise de mesure de sécurité.	Les opérateurs ne réalisent pas les risques de ce comportement.
Equipements	Pièces critiques	- Pièces formant la pompe des deux répartisseuses - Flexibles	A intégrer dans le plan de prélèvement
	Types de surfaces	- Inox - Téflon, PE - Lisse - Rugueuse - Forme irrégulière	Tous les types de surfaces fera l'objet d'un prélèvement.
	Stockage - Conditions - Temps	- Cuve séchées à chaud puis fermées. - Pièces séchées à l'alcool puis cellophanées. - En moyenne 2 jours - Maximum une semaine	Un prélèvement microbiologique est prévu pour valider les conditions et le temps de stockage.
	Gestes avant réutilisation	- Vérification de la propreté visuelle. - Chauffage des cuves. - Essuyage des pièces à l'alcool. - Parfois rincer à l'eau purifiée.	La validation des conditions et temps de stockage nous permettront de dépasser quelques pratiques.
Suggestions		- Santé et sécurité des opérateurs - Performance du nettoyage liée à l'agent de nettoyage, sa gestion, aux contrôles des eaux de rinçage, procédés	Ces points là vont rejoindre les recommandations de l'accomplissement du programme de validation de nettoyage.

Nettoyage	Lieu	1- Au site quand il s'agit de machines 2- Dans la laverie pour les pièces démontables	- Cette notion doit être notée dans les procédures de nettoyage
	Type	- En général manuel - Semi-automatique pour les cuves	- Chaque type de nettoyage fera l'objet d'une validation.
	Fréquence	- Au moins 1 fois /semaine - Allégé entre les lots du même produit.	- La validation de nettoyage va traiter de la validation de la propreté de l'équipement entre début de production et fin de production .
	Durée	- Une demi journée de travail = 4 heures - Maximum une journée	- La VN serait orientée vers la preuve de l'efficacité du nettoyage en gérant le temps alloué.
	Temps documenté	Oui mais parfois concernant la ligne de production toute entière.	Inciter l'opérateur à enregistrer le temps de début et fin de nettoyage de chaque équipement à part.
	Nombre d'opérateurs	Chaque opérateur est responsable des équipements qu'il utilise	- L'opérateur chargé du nettoyage serait notre source principale pour la VN.
	Outils de nettoyage	Un besoin en matériel de nettoyage supplémentaire à été relevé.	- La VN était l'occasion pour fournir le matériel nécessaire et suffisant pour un bon déroulement de nettoyage.
	Formation à la procédure	- 75% a répondu oui - 25% a répondu non	- Une formation du personnel chargé du nettoyage est une obligation pour le démarrage du programme VN.
	Lecture de la procédure de temps en temps	- 75% a répondu oui - 25% a répondu non	- C'est la raison pour laquelle l'opérateur développe une nouvelle façon de nettoyage sans mettre à jour la procédure écrite et affichée dans le local concerné. Inciter le personnel à appliquer la procédure telle qu'elle est écrite et de mentionner ses propositions et remarques au chef d'atelier pour participer à la réactualisation et la révision des procédures.
	Différence entre le nettoyage intra et intercompagnes	- Le nettoyage intracompagne est le nettoyage intercompagne sans démontage des pièces. - Le temps alloué est le même .	- Valider le nettoyage intracompagne serait intégré dans notre programme VN. - Les essais de validation des procédés de nettoyage seront effectués après le nettoyage intercompagne. - Réduire le temps de nettoyage intracompagne serait étudié.
Etapes critiques des procédés	Le début de nettoyage pour éliminer les graisses visibles ; les moyens utilisés sont : - Air comprimé, eau chaude .	- Etape sur laquelle nous devons insister dans les procédures de nettoyage . - Les moyens utilisés feront l'objet d'une étude.	

Types de saleté	- Reste du mélange graisseux.	- La validation de nettoyage va respecter ces conditions et prouver leur efficacité et performance .
T° de l'eau de nettoyage	Entre 60°C à 90°C	
Nombre de cycles de rinçage	- Rinçage à l'eau - Rinçage à l'eau + désinfectant détergent - Rinçage à l'eau - Rinçage à l'eau purifiée.	
Utilisation de l'eau purifiée	Durant tout le nettoyage , l'eau de ville est une cause de dépôt calcaire et une altération de la surface des équipements.	- C'est un fait à prouver . - Une rationalisation de l'utilisation de l'eau purifiée fera l'objet d'une étude.
Détergent	Chlorure de didécyldiméthyle ammonium	- Une alternance de 2 détergents serait recommandée et fera l'objet d'une étude de validation de nettoyage.
Sa concentration	Connue mais pas exploitée, l'opérateur ayant pour but l'élimination de graisses quelle qu'elle soit la concentration du détergent.	- Une formation sur la méthode de dilution de l'agent de nettoyage et son intérêt pour son action désinfectante et son efficacité sera dispensée des opérateurs.
Documentation	Le local et l'équipement sont étiquetés lors du nettoyage .	
Contrôle	- Visuel - A la main puis désinfection	Le contrôle visuel est l'indicateur d'efficacité pour l'opérateur. Le développement de la méthode et des points de contrôle fera l'objet d'une formation.
Qualité attendue	Satisfaisante , le moindre doute fait l'objet d'un renettoyage de la pièce concernée.	La qualité attendue serait pour la VN la satisfaction vis à vis de la propreté visuelle ainsi que de la limite de contamination acceptable que nous allons établir.

Selon les informations collectées à travers le questionnaire et à travers les différents nettoyages auxquels nous avons assisté, nous étions menés à assurer une formation des opérateurs sur les procédures en vigueur, et celles réactualisées, les instructions nouvelles étaient revues et vérifiées par l'opérateur pour prouver leur faisabilité et d'une façon indirecte pour le motiver.

Nous notons ainsi une réponse positive de la part des opérateurs sur le plan pratique de nettoyage , leur sensibilisation étant un élément clé de l'application de la procédure , du respect des bonnes pratiques de fabrication dont l'élimination du risque de la contamination croisée et de la rigueur qui doit accompagner tous les gestes pratiqués dans les ateliers de la production .

4. Liste des produits fabriqués :

Pour démarrer un programme de validation de nettoyage des équipements, nous avons besoin aussi de données concernant les produits qui s’y fabriquent.

Ainsi, nous établissons le tableau suivant (Tableau 14 et 15) représentant tous les principes actifs et les excipients qui passent par la ligne de production des suppositoires et ovules.

Tableau 14 : liste des Suppositoires et ovules :

Spécialités	Taille de lot (Kg)	Principes actifs	Excipients
Suppositoires			
A 100 mg	L1	PA1	E1
A 50 mg			E2
B 100 mg	L2	PA2	E3
C 100 mg	L3		E4
D 100 mg	L4	PA3	E5
E 10 mg	L5	PA4	E6
E 20 mg	L6		
F 10 mg	L7	PA5	
G 80 mg	L8	PA6	
Ovules			
H 150 mg	L9	PA7	
I 500 mg	L10	PA8	

Tableau 15 : Liste des Pommades, crèmes et gels :

Spécialités	LOT	Principes actif	Excipients	
J 15g crème	L1		E7	E19
J 15g pde	L2	PA 9	E8	E20
K 30g pde	L3	PA9	E9	E21
		+ PA10	E10	E22
L 30g crème 1%	L4	PA7	E11	E23
			E12	E24
M 5g et 15g	L5	PA11	E13	E25
		+ PA12	E14	E26
N 2.5% gel 20g	L6	PA2	E15	E27
O 10% 20g et 5	L7		E16	E28
		PA13	E17	E29
			E18	

Les équipements sont destinés à la fabrication et le conditionnement primaire d'une multitude de spécialités à savoir plusieurs principes actifs et plusieurs excipients. Ils sont donc multiproduits, les procédés de nettoyage doivent être efficaces à éliminer tous les produits fabriqués sur un même équipement.

La mission de la validation de nettoyage des équipements demeure la démonstration de l'efficacité des procédés de nettoyage à éliminer les traces de n'importe quel produit fabriqué sur un équipement donné. On se retrouve face à l'obligation de concevoir un procédé de nettoyage pour chaque produit. Une telle approche s'applique aux usines fabricant peu de médicaments ou ayant des équipements dédiés mais elle est difficilement réalisable pour une usine multi-produits d'où l'intérêt de l'analyse matricielle traité dans le paragraphe suivant.

5. Documentation :

La validation de nettoyage exige une documentation qui oriente les différentes étapes qui seront suivies :

- Le plan directeur des validations du site
- Le plan général de la validation de nettoyage du site
- La procédure générale de la validation de nettoyage
- La procédure générale de nettoyage et désinfection du matériel
- Les procédures de nettoyage des équipements

6. Conclusion :

L'étude du terrain nous a permis de relever les points stratégiques sur lesquels se basera la validation du nettoyage des équipements pour formes pâteuses :

Le nettoyage et la fabrication constituent les 2 maillons clés de tout processus de production :

IL FAUT UN EQUIPEMENT PROPRE POUR PRODUIRE UN MEDICAMENT REpondant AUX SPECIFICATIONS PRE-ETABLIES

Le nettoyage est un processus d'**ELIMINATION** et non d'**ETALEMENT** ou **DILUTION** des contaminants chimiques, particuliers ou biologiques, générés par le personnel, le processus ou le produit et déposés sur les surfaces des équipements .

De ce fait, certaines pratiques rencontrées au quotidien ont exigé notre intervention, c'est une 1ère étape de la réalisation de notre projet:

- Utilisation irrationnelle des détergents/désinfectants et absence de date de l'ouverture des bidons des dits produits.
- Utilisation du même matériel de nettoyage pour des zones à risques croisés .
- Le nettoyage se passe en fin de l'utilisation, zone de faiblesse pour l'allure de vigilance.
- Les procédures de nettoyage sont trop générales ne décrivant pas suffisamment le procédé adopté.
- Absence de mise à jour des procédures de nettoyage

Notre volonté d'améliorer la façon de nettoyage, de convaincre le personnel de l'importance des opérations de nettoyage souvent négligées, de corriger les mauvaises habitudes, nous mobilise pour accomplir une validation des nettoyages qui repose essentiellement sur notre bon sens et notre connaissance technique des procédés de nettoyage utilisés.

C'est ainsi que l'étude de l'environnement dont lequel se déroulera notre projet implique l'adoption des bonnes pratiques de nettoyage :

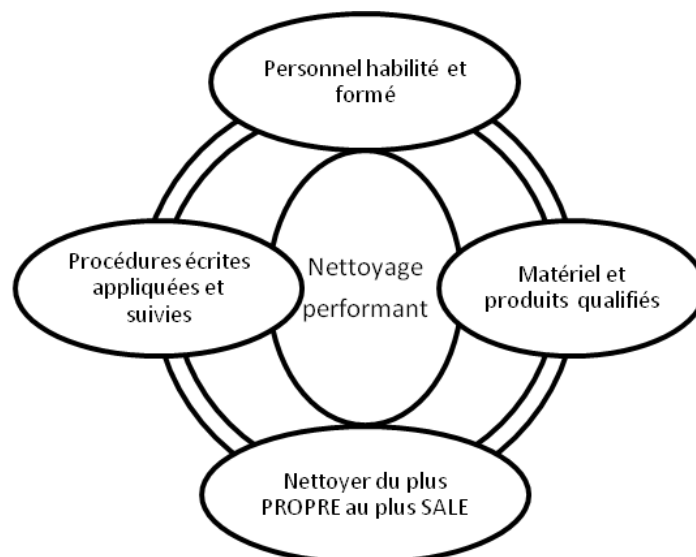


Figure 12 : Les bonnes pratiques de nettoyage

Les conditions prérequisées à la validation de nettoyage étant assurées, le démarrage d'une validation de nettoyage peut commencer. L'amorçage de la réalisation du projet consiste au départ à déterminer les situations et les étapes des procédés de nettoyage où la contamination croisée présente le risque le plus grand pour la qualité du produit ^[1,5].

II-4. Méthodologie de validation de nettoyage :

1. Principe général :

La validation des procédés de nettoyage des équipements pour formes pâteuses suit le principe général de la validation de nettoyage impliquant la recherche d'une fraction représentative de la contamination résiduelle par prélèvement. L'échantillon prélevé est dosé ; la quantité trouvée est comparée au critère d'acceptation préétabli ^[10,11].

La validation de nettoyage est un processus soumis aux principes généraux de l'assurance qualité à savoir la planification de la stratégie de la validation de nettoyage choisie, la réalisation des essais puis la vérification de la conformité des résultats et enfin la mise en place des actions correctives permettant l'amélioration des procédés de nettoyage.

Afin de réduire le nombre des tests à effectuer sur le terrain, il est possible de regrouper par familles, les équipements et les produits fabriqués. Nous adoptons alors une approche scientifique reposant sur une analyse systématique multicritère et détaillée du risque.

2. Analyse multicritère et sélection du « PIRE CAS » :

Tableau 16 : Base de données pour établir une matrice :

Procédé de nettoyage utilisant	l'eau chaude		l'eau froide
	Suppositoires	Ovules	
Formes pâteuses			Gels
Equipements	Broyeur P Cuve B Répartisseuse C1 et C2 Petit matériel		Broyeur P Cuve U Répartisseuse K Pompe de transfert Futs de stockage Petit matériel
Nombre PA	8		5 2
Nombre excipients	6		24

But de l'analyse matricielle : Identifier les seuls équipements et produits dont l'étude est nécessaire afin de démontrer que la méthode de nettoyage prédéfinie est efficace pour tous les équipements et tous les produits.

a. Groupage des équipements :

a-1. Groupage par procédé de nettoyage :

NOUS mentionnons que nous avons pris les équipements que ce soit ceux destinés pour la production des suppositoires et ovules ou ceux destinés à la production des pommades, crèmes et gels ; en package, sans pour autant les classer par formes galénique mais par nettoyabilité.

Nous justifions cela par le fait que à part la différence de consistance faible pour les suppositoires et ovules ,plus épaisse pour les pommades ,crèmes et gels , le nettoyage consiste à éliminer généralement les restes du mélange gras et plus précisément les traces invisibles des produits insolubles dans l'eau de rinçage.

Dans la pratique du nettoyage, classer les équipements par procédé de nettoyage et encore par configuration est beaucoup plus significatif.

Le schéma suivant montre comment il y a deux grands procédés généraux de nettoyage et qui doivent faire le sujet d'une validation chacun à part , un procédé de nettoyage utilisant l'eau froide pour éliminer les traces de gels avec toute la complication que cela comporte, et un procédé de nettoyage utilisant l'eau chaude appliqué pour le nettoyage et la désinfection des équipements produisant les autres formes pâteuses.

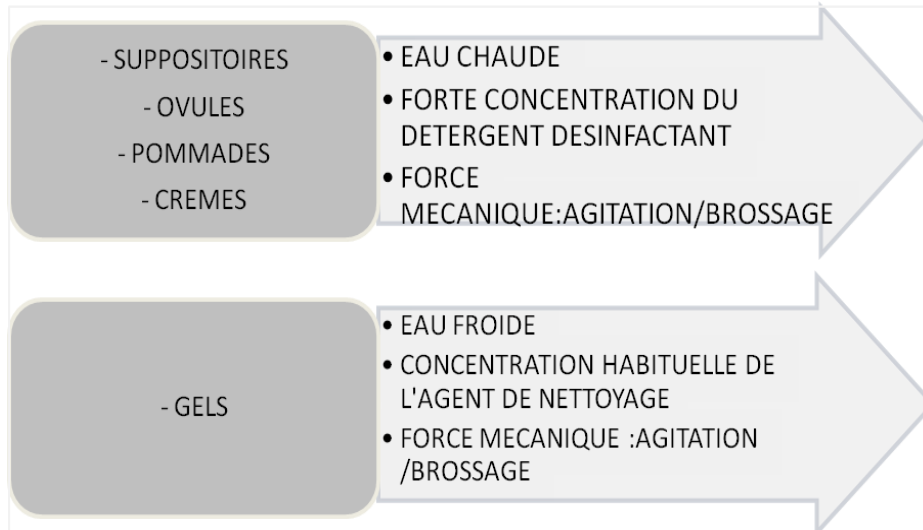


Figure 13 : Groupage des formes pâteuses par procédé de nettoyage

Voilà comment pour les gels, la validation de nettoyage se déroulera sur les 4 équipements destinés à leur production à savoir la cuve U ,la remplisseuse K ,la pompe de transfert, les fûts de stockage ainsi que le petit matériel , alors que pour les autres formes pâteuses la validation se déroulera sur les équipements « PIRE CAS » .

a-2. Groupage par activité :

La classification suivante donne une vision grossière des équipements quand il s’agit d’équipement multiproduit, dédié ou quand on a affaire au petit matériel de la fabrication :

EQUIPEMENT DEDIE	EQUIPEMENT MULTIPRODUITS	PETIT MATERIEL
<ul style="list-style-type: none"> - AGITATEUR I 	<ul style="list-style-type: none"> - CUVES B ET U - REPARTISSEUSES C1 C2 ET K - POMPE DE TRANSFERT - 2FUTS DE STOCKAGE -Broyeur P 	<ul style="list-style-type: none"> - PELLE - SPATULE - GRILLE DE FILTRATION -RECIPIENTS INOX - DECALITRE EN INOX - SONDE

L’équipement dédié est un agitateur utilisé pour le prémélange d’un seul produit et donc sa validation n’empreinte pas le chemin de limiter la contamination croisée d’un produit par un autre tant qu’il s’agit toujours d’un seul produit fabriqué, mais elle sera focalisée

essentiellement sur l'efficacité du procédé de nettoyage à éliminer les traces visuelles et les traces du détergent ainsi qu'à réduire la contamination microbienne.

On aurait pu aller plus loin avec la validation de nettoyage des équipements dédiés en recherchant les produits de dégradation, cependant l'absence d'une identification des produits de dégradation limite notre volonté de pousser l'investigation.

Les deux autres catégories d'équipements feront l'objet d'un groupage multicritère afin de réduire le support de la validation de nettoyage, cette dernière étant une approche scientifique qui se base surtout sur l'étude des « pires cas » au lieu de valider LE NETTOYAGE de tous les équipements un par un.

a-3. Groupage multicritère :

Le design des équipements, leurs composants, la criticité des pièces et puis le procédé de nettoyage lui-même sont des paramètres qui nous ont permis de grouper les équipements et de sélectionner un représentant par groupe sur lequel se déroulera la validation des procédés de nettoyage. (tableau 17)

Tableau 17 : SELECTION DES CUVES ET REPARTISSEUSES WORST CASE

Equipement	Design commun	Pièces critiques	Type de nettoyage	Etapes communes
Cuve fondoir B	Cuve Agitateur Racleurs en TEFLON Vannes	Emulseur Fond de la cuve Racleur Vanne	Nettoyage automatique	Faire tourner l'eau chaude à l'intérieur de la cuve Faire tourner l'eau chaude et le détergent désinfectant pendant 30 min Rincer a l'eau chaude Rincer enfin a l'eau purifiée Démonter la vanne et la nettoyer.
Cuve de mélange U		Emulseur Racleurs Sortie de la cuve	Nettoyage automatique suivi par un nettoyage manuel interne .	Mêmes étapes de nettoyage Ouvrir la cuve Essuyer les salissures restantes sur la surface interne de la cuve au détergent/désinfectant Démonter les racleurs et les nettoyer.

CONSTAT :

*LA CUVE B SUBIT UN NETTOYAGE AUTOMATIQUE SANS INTERVENTION MANNUELLE ALORS QUE LA CUVE U RECOIT UN NETTOYAGE MANNUEL QUI COMPLETE LE NETTOYAGE AUTOMATIQUE
LES PIECES CRITIQUES DE LA CUVE B SONT MOINS ACCESSIBLES QUE CELLES DE LA CUVE U*

CONCLUSION :

La cuve B est considérée plus critique que la cuve U étant donné que son nettoyage dépend essentiellement de l'efficacité des cycles automatiques de nettoyage.

UNE VALIDATION DU PROCÉDE DE NETTOYAGE DE LA CUVE B NOUS PERMETTRA DE PROUVER L'EFFICACITÉ DES CYCLES AUTOMATIQUES DE NETTOYAGE ET COUVRIRA LE NETTOYAGE DE L'AUTRE CUVE U ET PEUT MEME NOUS PERMETTRE DE NETTOYER CETTE DERNIÈRE AVEC SEULEMENT LES CYCLES AUTOMATIQUES SANS INTERVENTION MANUELLE.

Remplisseuse des alvéoles C1 et C2	Trémie Chambre de dosage Doseurs	Chambre de dosage Flexibles	Nettoyage manuel	Démonter et nettoyer la trémie au détergent désinfectant Démonter les autres pièces et les tremper dans le détergent désinfectant ajouté à l'eau chaude.
			Nettoyage manuel	
Remplisseuse des tubes K	Trémie Pompe Système d'injection	Pompe		

CONSTAT :

LE NETTOYAGE DES DEUX REMPLISSEUSES SE DÉROULE PRATIQUEMENT DE LA MÊME FAÇON

LES PIÈCES À NETTOYER SONT PLUS CRITIQUES AU NIVEAU DES REMPLISSEUSES C1 ET C2, IL S'AGIT DE LA CHAMBRE DE DOSAGE DONT LE CIRCUIT EST TRÈS ÉTROIT ET DES FLEXIBLES SILICONES LONGS ET NECESSITANT UNE FORCE DE BROSSAGE CONSIDÉRABLE.

LES REMPLISSEUSES C1 ET C2 APPARTIENNENT À LA MÊME SÉRIE D'ÉQUIPEMENT ET EXACTEMENT LA MÊME CONFIGURATION

CONCLUSION :

UNE VALIDATION DU PROCÉDE DE NETTOYAGE VA PORTER SUR L'UNE DES REMPLISSEUSE C1 ou C2 ET SERA REPRÉSENTABLE POUR DIRE QUE LE MÊME PROCÉDE APPLIQUÉ À L'AUTRE REMPLISSEUSE K EST VALIDE.

Le groupage de ces deux types d'équipements (cuves et remplisseuses) approuve l'orientation de la validation de nettoyage vers les procédés de nettoyage les plus critiques concernant les équipements worst case.

Les autres équipements restants ont des configurations différentes et des procédés de nettoyage différents, ils ne peuvent être classés comme précédemment.

Cependant une analyse approfondie de la nettoyabilité, le design et les opérations de nettoyage de chaque équipement nous permettront de tracer un ordre de priorité en terme de validation des procédés de nettoyage, mais il faut garder dans l'esprit la nécessité de prouver à tout moment qu'un tel procédé est efficace pour nettoyer un tel équipement.

Dans ce contexte, nous avons établi une grille d'évaluation de la criticité de chaque équipement (tableau 19) selon les critères d'accessibilité, le nombre de points critiques et la nettoyabilité et ceci en adoptant une échelle de 3 (TABLEAU 18) :

Tableau 18 : Echelle de criticité

NOTE	ACCESSIBILITE	POINTS CRITIQUES	NETTOYABILITE
1	Très accessible	Absence	Facilement nettoyable
2	Moins accessible	Peu nombreux	Nettoyable
3	Inaccessible	Nombreux	Difficilement nettoyable

Tableau 19 : Grille d'évaluation de la criticité des équipements pour formes pâteuses :

Equipements	Accessibilite	Nombre de points critiques	Nettoyabilite	Note de priorité
CUVE B	3	3	3	27
CUVE U	2	2	3	12
REPARTISSEUSE C	2	3	3	18
REPARTISSEUSE K	2	2	3	12
BROYEUR P	2	2	3	12
POMPE DE TRANSFERT	2	3	3	18
FUTS	1	1	2	2
PETIT MATERIEL	1	1	1	1

Cette grille d'évaluation nous permet de prouver les constats précédemment formulés concernant la criticité de nettoyage de la cuve B et la répartisseuse C et qui est largement remarquable par rapport à la cuve U et la répartisseuse K.

Par ailleurs cette sélection multicritère nous permet d'évaluer la priorité de valider le nettoyage des équipements :

Tableau 20 : Caractéristiques des équipements :

1/ Le broyeur P	Pas assez difficile à nettoyer étant donné que son procédé de nettoyage consistant à un rinçage en place puis un démontage et nettoyage manuel des pièces ressemble en principe au procédé de nettoyage des répartisseuses.
2/ La pompe de transfert	C'est une nouvelle machine introduite dans la ligne de production des formes topiques ; Son procédé de nettoyage : - a besoin d'être adaptée à toutes les formes pommades, crèmes et gels selon la viscosité de chacune des formes galénique, - est nouvellement établi et a mérité une attention particulière pour assurer des opérations de nettoyage efficaces et performantes adaptables aux conditions les plus difficiles. - Ressemble en principe au procédé de nettoyage des broyeur P et des machines à répartition .
3/ Les fûts de stockage	Par leur taille, et leur rôle dans le stockage d'une quantité considérable du mélange a un impact sur la conservation de la pureté du produit après le mélange et avant répartition d'où l'intérêt de maîtriser leur nettoyage.
4/ Le petit matériel	Vient en dernière priorité , représenté par le matériel inox de petite taille mais dont le rôle est primordial étant placé en début et au milieu de la ligne de production ; Les décalitres et récipients inox ,la pelle et la spatule sont utilisées dans le prémélange PA+excipients avant mise dans la cuve + La grille de filtration avec la sonde permettent de filtrer le mélange du suppositoire/ovule avant répartition , Le risque de contamination de ce matériel veut dire une contamination du prémélange avant l'étape de fabrication ou du mélange avant répartition et cela ne sera pas son influence sur le produit fini, DONC malgré que ce matériel s'éloigne d'être le worst case, son intégration dans le programme de validation de nettoyage ne sera pas négligé ne serait ce que par des contrôles des eaux de rinçage.

En conclusion nous récapitulons le résultat des trois types de groupage dans la matrice suivante :

PROCEDE DE NETTOYAGE	EQUIPEMENT/ PRODUITS	Broyeur P	Cuve B	Répartisseuse C1	Cuve U	Répartisseuse K	Pompe de transfert
Procédé utilisant l'eau chaude	Suppositoires/ovules	X	X	X			
	Pommades/ Crèmes				X	X	X
Procédé utilisant l'eau chaude	Gels				X	X	X

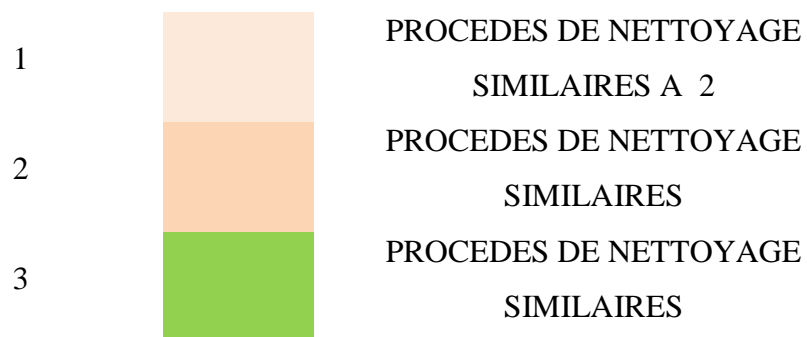


Figure 21 : Matrice de groupage des équipements de production des formes pâteuses

Une fois les équipements dont le nettoyage fera l'objet d'une validation sont identifiés, notre stratégie de sélection multicritère se poursuit par le groupage des produits eux même. Dans ce cas il faut définir quels principes actifs et quels excipients sont les plus difficilement nettoyables dans le but de maintenir une démarche de validation de nettoyage qui tient compte des conditions les plus défavorables « pire cas ».

b. Groupage des produits :

Les formes pâteuses Pommades, crèmes, gels, suppositoires et ovules sont à la base un mélange de principes actifs et d'excipients gras hydrophiles ou lipophiles. Leur devenir est différent tout de même : les pommades crèmes et gels gardent leur consistance pâteuse alors que les suppositoires et ovules prennent la forme solide.

Nous voulons travailler sur le produit le plus difficilement nettoyable que ça soit le principe actif ou l'excipient, nous avons besoin alors de reconnaître le profil exact de chaque forme galénique, de définir son degré de lipophilie impliquant son insolubilité dans les eaux de rinçage et évaluer sa nettoyabilité.

Il est à signaler que la contamination croisée impliquant la présence d'un principe actif d'un produit A dans un produit B emporte le risque le plus grand sur l'efficacité du médicament B et la sécurité du patient.

En outre un excipient gras restant sur l'équipement peut emprisonner le principe actif et présenter le même risque que la situation précédente. D'autre part si un excipient est par définition inerte ne devant pas présenter des interactions avec le principe actif ni influencer l'effet thérapeutique, il existe en parallèle des excipients à effet notoire dont la contamination croisée peut engendrer des effets indésirables chez certaines personnes ^[21,33].

Pour toutes ces raisons, l'analyse de risque de contamination croisée tiendra compte à la fois des principes actifs et des excipients en se basant sur l'étude des paramètres suivants :

- La solubilité des substances chimiques dans l'eau ;
- La Difficulté du nettoyage (basée sur l'expérience de l'opérateur de production)
- La Toxicité (mesurée par la LD50)
- L' Activité pharmacologique/Dose thérapeutique

- La Fréquence de fabrication ;
- Les effets indésirables des principes actifs
- L'Effet notoire pour les excipients

Ces informations seront collectées à partir des fiches de sécurité des matières premières, du VIDAL, de la pharmacopée européenne et de la classification AFSSAPS pour les excipients à effet notoire^[33,35].

La DL50 considérée est celle par voie cutanée pour les formes topiques lorsqu'elle existe sinon, on note celle par voie orale. Pour les suppositoires et ovules la DL50 notée est celle par voie orale. Quand on dispose de DL50 orale chez le rat et la souris nous considérons la DL50 la plus petite.

La classification adoptée prend en considération la conclusion du groupage des équipements, les pommades crèmes et gels partageant les mêmes équipements dans le tableau 22 et les suppositoires et ovules dans le tableau 23.

Tableau 22 : Solubilité et toxicité des PA/excipients des pommades crèmes et gels

	SOLUBILITE dans l'eau	DL50 mg/kg
Principes actifs		
PA7 1g	Très peu soluble dans l'eau	668
PA9 0.050g	Pratiquement insoluble	1877
PA10 3g	Très peu soluble	480
PA 11 0.250g	Très peu soluble	500
PA 12 1 g	Pratiquement insoluble	>240
PA2 2.5%	Pratiquement insoluble	62.4
PA 13 10g	Pratiquement insoluble	248
Excipients		
E7	Soluble	7060
E8	Soluble	4090
E9	Facilement soluble	2500
E10	Facilement soluble	710
E11	Très peu soluble	8000
E12	Très peu soluble	8000
E 13	Soluble	20800
E14	Facilement soluble	>1000
E15	Facilement soluble	710
E16	Insoluble	11520
E17	Soluble	>2000

E18	Insoluble	3200
E19	Facilement soluble	16300
E20	Très soluble	50000
E21	Soluble	>20000
E22	Partiellement soluble	1200
E23	Insoluble	>2000
E24	Insoluble	3000
E25	Pratiquement insoluble	31000
E 26	Facilement soluble	25000
E27	Pratiquement insoluble	>5000
E29	Insoluble	22000
E28	Insoluble	>2000

Tableau 23 : Solubilité et toxicité des PA/excipients des suppositoires et ovules

	SOLUBILITE dans l'eau	DL50 mg/kg
Principes actifs		
PA1	Pratiquement insoluble	15
PA 6	Assez soluble	2400
PA7	Très peu soluble dans l'eau	668
PA8	Très peu soluble dans eau froide et chaude	3000
PA2	Pratiquement insoluble	62.4
PA3	Assez soluble	53
PA4	Très soluble	475
PA5	Facilement soluble	1040
Excipients		
E1	Pratiquement insoluble	>2000
E2	Glycérides semi synthétiques Pratiquement insolubles	>2000
E3		
E4		
E5		
E6	Pratiquement insoluble	4500

L'étape suivante est l'établissement d'une grille d'évaluation de risque des principes actifs et excipients, le risque de contamination est basé sur deux critères :

Le 1^{er} est la solubilité, une substance insoluble dans l'eau serait plus dure à éliminer. Les substances insolubles sont nombreuses, un 2^{ème} critère de toxicité est introduit pour

trancher entre les substances insolubles. Ainsi une échelle de solubilité est établie selon la pharmacopée européenne: Le produit le plus soluble aura la note la plus petite.(tableau 24)

Tableau 24 :Échelle de solubilité

Solubilité dans l'eau	Note
Très soluble	1
Facilement soluble	2
Soluble	3
Assez soluble	4
Peu soluble	5
Très peu soluble	6
Pratiquement insoluble	7

De la même façon, une échelle de toxicité selon les intervalles de DL50 collectés est établie en donnant la note la plus grande au produit le plus toxique ayant la DL50 la plus petite.(Tableau 25)

Tableau 25 : Échelle de toxicité

Toxicité DL50 mg/kg	Note
>2000	1
1000- 2000	2
501-1000	3
251-500	4
101-250	5
31-100	6
< 30	7

En conclusion, le traceur sélectionné sera le pire des cas car le plus toxique , et le moins soluble dans l'eau , il aura la note la plus grande .

Il est à noter que l'élimination des traces d'une substance est lié essentiellement à :

- Sa solubilité dans l'eau de rinçage
- Son interaction et sa compatibilité avec le produit nettoyant

Donc une substance même très toxique, mais assez soluble dans l'eau ne sera pas la substance la plus difficilement nettoyée ;alors qu'une substance insoluble dans l'eau , même

peu toxique serait considérée la WORST CASE . L'insolubilité dans l'eau serait le premier critère de la sélection du traceur à suivre. (tableaux 26 et 27)

Tableau 26 : Choix du traceur des pommades/crèmes et gels :

Produits	Note Solubilité S	Note Toxicité T	Note Risque SxT
PRINCIPES ACTIFS			
PA9	7	2	14
PA11	6	4	24
PA12	7	5	35
PA13	7	5	35
PA10	6	4	24
PA2	7	6	42
PA7	6	3	18
EXCIPIENTS : (les excipients marqués * sont à effet notoire)			
E7 *	3	1	3
E8 *	3	1	3
E9	2	1	2
E10	2	3	6
E11 *	6	1	6
E12 *	6	1	6
E13 *	3	1	3
E14 *	2	3	6
E15	2	3	6
E16*	7	1	7
E17	3	1	3
E18	7	1	7
E19	2	1	2
E20*	1	1	1
E21*	3	1	3
E22 *	4	2	8
E23 *	7	1	7
E24	7	1	7
E25	7	1	7
E26	2	1	2
E27	7	1	7
E29	7	1	7
E28	7	1	7

Une analyse générale relève la substance insoluble et la plus toxique , le principe actif PA2 qui est le KETOPROFENE , c'est un PA à effets indésirables type réactions cutanées et photosensibilisation et dont l'AMM est suspendue par l'AFSSAPS pour les gels suite à des accidents de photosensibilité ^[36].

Ainsi le kétoprofène est le traceur qui mérite être suivi pour la validation du nettoyage des équipements concernés.

Tableau 27: Choix du traceur des suppositoires / ovules :

Produits	Note Solubilité	Note Toxicité	Note Risque
Principes actifs			
PA1	7	7	49
PA3	4	6	24
PA2	7	6	42
PA4	2	4	8
PA5	1	2	2
PA6	4	1	4
PA7	6	3	18
PA8	6	1	6
Excipients : Aucun de ces excipients n'a un effet notoire			
E1	7	1	7
E2	7	1	7
E3	7	1	7
E4	7	1	7
E5	7	1	7
E6	7	1	7

Notre traceur à chercher sur les équipements de production des suppositoires et ovules est PA1 qui est l'Indométacine .

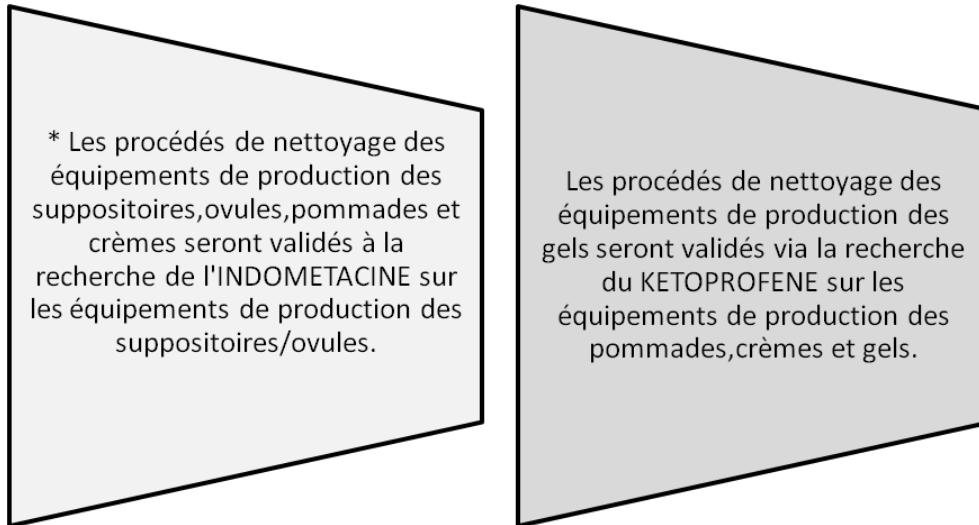
CONCLUSION :

Nous complétons la 1^{ère} matrice :

Tableau 28 : Matrice de sélection du couple équipement/produit « pire cas »

PROCEDE DE NETTOYAGE	FORMES PATEUSES	TRACEUR	NOTE DE CRITICITE	EQUIPEMENTS DE PRODUCTION					
				Broyeur P	Cuve B	Répartisseuse C1	Cuve U	Répartisseuse K	Pompe de transfert
Procédé utilisant l'eau chaude	Suppositoires/ovules	PA 1	49	X	X	X			
	Pommades/ Crèmes	PA 12	35				X	X	X
Procédé utilisant l'eau froide	Gels	PA 2	42				X	X	X

NOUS SERONS AMENE A RECHERCHER DEUX TRACEURS POUR UNE VALIDATION DE NETTOYAGE DES EQUIPEMENTS POUR FORMES PATEUSES :



II.5. Détermination des critères d'acceptation :

Un nettoyage n'est jamais parfait, éliminer toutes les traces du produit précédemment fabriqué avec un détergent désinfectant qui ne laissera pas de traces et éliminera tous les microorganismes est l'idéal mais non pas l'état réel.

La réglementation en est consciente et ne demande pas aux producteurs de nettoyer les équipements jusqu'à zéro traces mais recommande une validation d'un procédé de nettoyage capable de réduire la contamination particulière et chimique à un niveau acceptable et d'une façon reproductible.

La détermination de ce seuil acceptable de la contamination dépend de la nature de celle-ci . par ailleurs les autorités attirent l'attention sur un critère d'acceptation extrêmement important et qui ne doit être dépassé, c'est la propreté visuelle.

1. Propreté visuelle :

L'Inspection visuelle est une première étape de la V.N ; nous assistons avec l'opérateur lors du nettoyage de l'équipement pour s'assurer que le procédé de nettoyage est appliqué et évaluer la propreté de l'équipement à l'œil nu.

Cette pratique « inspection visuelle rigoureuse des surfaces nettoyées » est un outil facile à mettre en œuvre, qui ne coûte rien et dont l'utilité ne doit être négligée, elle nous permet de :

- Relever les parties de l'équipement difficiles à nettoyer : les coins inaccessibles, les vannes, le couvercle, les pièces dont la forme est irrégulière ;
- Accompagner les opérateurs dans l'amélioration des contrôles de la propreté de l'équipement après nettoyage puis avant utilisation ;
- Détecter des points noirs, encadrer des surfaces grasses ;
- Détecter les traces d'essuyage
- Evaluer la propreté de tout l'équipement alors qu'un prélèvement par écouvillonnage évalue la propreté d'une surface prélimitée .

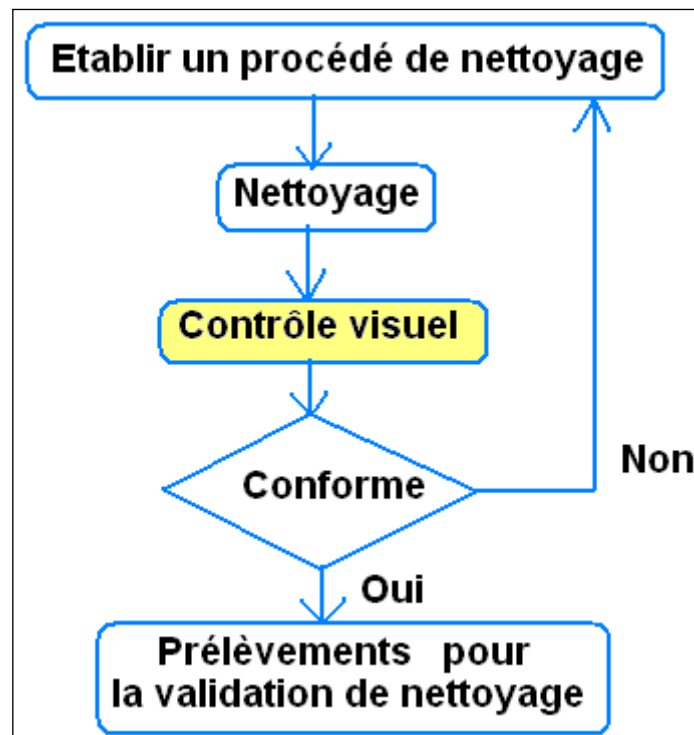


Figure 14 : Place du contrôle visuel dans les essais de VN

2. Limites de la contamination microbiologique :

Les locaux de production des formes pâteuses sont des zones classe D dont la contamination microbienne est définie par les BPF.

Les limites microbiologiques dans un échantillon prélevé sur les équipements de production sont :

Tableau 29 : Limites microbiologiques selon la méthode de prélèvement :

Méthode de prélèvement	Limite de la contamination microbienne
Ecouvillonnage	Germes aérobies viables totaux < 50 UFC/cm ²
Rinçage	Germes aérobies viables totaux < 100 UFC/ml

Au cas où le résultat dépasse la limite acceptable, les examens microbiologiques seront poussés à la recherche de germes spécifiques, le type de ce dernier dépend de la forme d'administration .

3. Limites de la contamination par le détergent :

Le nettoyage des équipements se fait à l'aide d'agents de nettoyage et désinfection :

Produit A : CHLORURE DE DIDECYL DIMETHYL AMMONIUM

Produit B : CHLORURE ALKYL DIMETHYL BENZAMMONIUM

qui doivent être eux même éliminé par les derniers rinçages.

Les traces de détergent restantes sur l'équipement sont détectés à l'aide d'une méthode recommandée par le fournisseur de ces produits et qui sera décrite dans le chapitre II-6.

La limite des traces des détergents désinfectants est de 1ppm.

4. Limites de la contamination par le traceur ^[10,11]:

Nous admettons que le nettoyage d'un équipement permet l'élimination du produit qui y était fabriqué mais laisse tout de même des résidus invisibles qui doivent être sans influence ni sur la conformité du produit suivant ni sur la sécurité du patient.

Nous tenons donc à calculer le taux limite que peut atteindre la contamination résiduelle au-delà de laquelle le nettoyage ne serait pas validé tant que l'efficacité ainsi que la sécurité du médicament qui suit serait mise en cause.

Le calcul de la contamination résiduelle tient compte de la dose thérapeutique d'un produit A fabriqué en premier et d'un produit B secondairement fabriqué après nettoyage des équipements ayant servi à la production du médicament A.

Le principe de calcul du taux limite repose sur les points suivants :

- Pour que les traces restantes de A soient sans influence sur le produit B secondairement fabriqué, elles doivent être inférieures à la dose thérapeutique minimale de A.
- La dose thérapeutique journalière maximale d'un produit B ne doit pas contenir la dose thérapeutique minimale (par prise) du produit A précédemment fabriqué.
- Le plus petit lot du produit B doit contenir des traces du produit A inférieures à la dose thérapeutique du médicament A.
- La contamination résiduelle est rapportée à la surface totale de la ligne de production, le taux résiduel du produit A à toute surface doit être inférieur au taux résiduel limite .

Nous déduisons que la quantité résiduelle en matière active qui peut rester à l'état de traces sur un équipement ne doit pas dépasser le Taux limite de contamination résiduel TL.

$TL = CCMA / \text{surface maximale de contact}$

Avec CCMA : contamination croisée maximale admissible ou MACO *Maximum Allowed Carry-Over* (en μg),

$$CCMA = \frac{d \times l}{Fs \times D}$$

d : dose thérapeutique minimale d'un produit A

l : la plus petite taille de lot (produit B)

D : dose maximale journalière d'un produit B

Fs : facteur de sécurité selon la voie d'administration : 0.01 pour les voies topiques et 0.001 pour la voie orale équivalente à la voie rectale.

La CCMA nous indique que la dose maximale prescrite d'un produit B provenant du plus petit lot du produit B fabriqué sur un équipement ne doit pas contenir la dose minimale thérapeutique par prise du produit A précédemment fabriqué sur cet équipement.

Nous avons deux champs de VN aux équipements pour formes pâteuses, deux traceurs à suivre et donc deux limites à déterminer. Les informations étaient collectées auprès du VIDAL.

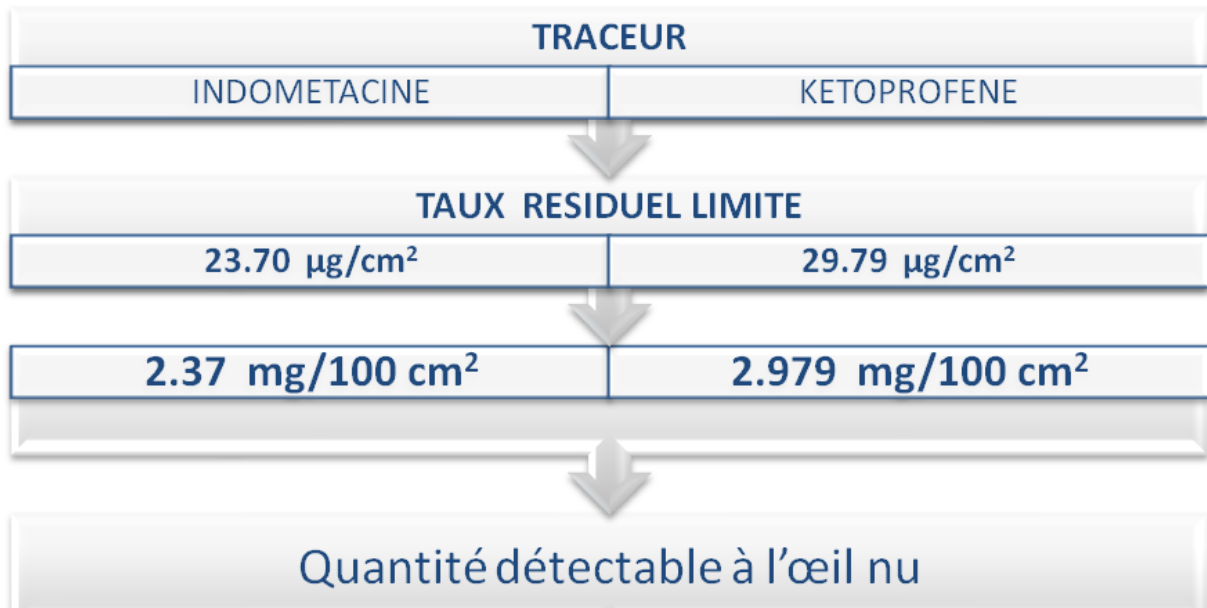
Une note particulière concernant le KETOPROFENE :

- La dose thérapeutique minimale thérapeutique est 45 mg par prise à savoir 90 mg en 2 applications par jour donc.
- La plus petite taille du lot qui est celle de 3 produits J* crème, J*pommade et K* pommade, le choix de cette dernière spécialité repose sur le fait qu'elle contient 2 PA : BETAMETHASONE et ACIDE SALICYLIQUE .
- La dose maximale journalière de l'application cutanées de la pommade notamment K* pde ,dépend de l'indication et donc la surface d'application , Nous avons considéré le cas où l'application occupera la plus grande surface si indiquée dans le cas de psoriasis .

Tableau 30 : Données pour le calcul des taux limites :

<i>Equipements</i>	<i>Ligne de fabrication des suppositoires/ovules</i>	<i>Ligne de fabrication des pommades/crèmes et gels</i>
<i>Surface maximale de contact Sm</i>	70074 cm ²	113267 cm ²
<i>Traceur</i>	INDOMETACINE	KETOPROFENE
<i>Sa dose thérapeutique minimale « d » (par prise)</i>	50 mg	45 mg
<i>Produit B à taille de lot la plus petite « L »</i>	HYOSCINE L= 95 kg	BETAMETHASONE +ACIDE SALICYLIQUE L= 150 kg
<i>Sa dose maximale journalière « D »</i>	950 mg 3 fois/jour D = 3 x 950 mg	D= 20 g
$CCMA (\mu g) = \frac{d \times L}{D \times Fs}$	1.666 x 10 ⁶ μg	3.375 x 10 ⁶ μg
$TL = \frac{CCMA}{Sm} (\mu g/cm^2)$	23.70 μg/cm ²	29.79 μg/cm ²

La traduction des taux limites calculés est la suivante :



Ce constat approuve la nécessité du contrôle de la propreté visuelle, nous pouvons dire qu'une satisfaction de l'inspection visuelle indiquant l'absence de traces de salissures signifie que la quantité résiduelle du traceur est inférieure aux taux résiduel limite.

Cependant, dans le cadre des VN il faut aller au-delà du visuel .Une cartographie de la contamination éparpillée sur la surface de l'équipement nous serait utile afin de confirmer la propreté microscopique encore recherchée .Le but est de prouver que des traces toujours existantes après le nettoyage sont conformes au TL et surtout sont dispersées d'une façon homogène sur la surface totale des équipements et non pas concentrées dans certaines pièces des équipements.

Le taux limite de la présence des traceurs sur les surfaces étant retenues, il faut toutefois disposer d'une méthode d'analyse capable de le détecter d'une façon précise et exacte. Il faut donc une étape préliminaire validée.

II-6. Choix et validation des méthodes analytiques :

La validation de nettoyage indique qu'un procédé de nettoyage débarasse l'équipement à la fois des traces du produit, des particules vivantes et des traces de l'agent de nettoyage.

Chaque contaminant a besoin d'une méthode d'analyse sensible, fiable et spécifique. Nous commençons par la méthode d'analyse qui demande le plus d'attention ,c'est celle utilisée pour la quantification des traces du produit.

1. Méthode d'analyse à la recherche du traceur ^[12,29]:

L'identification et la quantification des microgrammes de matières actives exigent une méthode d'analyse validée. D'ailleurs c'est une exigence des autorités réglementaires pour la réalisation de tout projet de VN. C'est aussi une recommandation ICH dont l'objectif rejoint le notre : prouver que la méthode d'analyse est capable de détecter les traces résiduels du produit.

Le choix de la méthode d'analyse appropriée suit la finalité de notre démarche :

a- Critère de sélection de la méthode analytique :

Des méthodes spécifiques ou non spécifiques peuvent toutes les deux détecter les résidus de produits. Le choix d'utilisation d'une méthode spécifique ou non spécifique peut être difficile.

Pour notre projet , nous avons opté pour l'utilisation des méthodes spécifiques à tel ou tel produit, d'autant plus que nous sommes à la recherche de principes actifs « toxiques ».

Les conditions requises aux méthodes d'analyse sont :

- La sensibilité appropriée à la détection du TL de contamination calculé.
- La spécificité
- Rapide, pratique et disponible.

Les méthodes d'analyse non spécifique :Carbone organique total TOC , mesure de pH et conductivité qualitatives surtout, affirmant absence ou présence de traces seront réservés au suivi de la validation : contrôles postvalidation et maintien de l'état validé des procédés de nettoyage.

Les essais de VN que nous réaliserons utiliseront des méthodes spécifiques . notre point de départ était :

- 1- Le solvant d'analyse des traceurs
- 2- Les méthodes d'analyse utilisées dans la routine pour le contrôle de la matière première et du produit fini

Les résultats de la collecte des informations nous fournit les ingrédients suivants :

Tableau 31 : Analyses des traceurs

Traceur	INDOMETACINE	KETOPROFENE
SOLVANT D'ANALYSE	ETHANOL 96°	ETHANOL 96°
METHODE D'ANALYSE	SPECTROSCOPIE UV VISIBLE	CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE

Sur le plan pratique, la validation analytique des méthodes doit permettre d'évaluer les performances de la méthode dans un contexte analytique préalablement déterminé par l'étude d'un certain nombre de paramètres communément appelés « critères de validation » au moyen d'outils statistiques appropriés.

b- Validation des méthodes d'analyse :

- 1- La validation des méthodes d'analyse a pour objectif de démontrer qu'elles conviennent à l'usage auquel on les destinent ^[12].
- 2- NOUS avons été confrontés à la contrainte du temps, de la disponibilité du laboratoire de contrôle et de l'unité de validation.
- 3- La validation de nettoyage a besoin d'une méthode analytique qui puisse quantifier les traces prélevés.
- 4- Les méthodes d'analyses à valider sont des méthodes recommandées par la pharmacopée en vigueur.

→ Pour toutes ces raisons nous avons limité les critères de validation aux critères suivants [4]:

- **La spécificité**
- **Le seuil de détection**
- **Le seuil de quantification**

Il s'agit donc d'une validation analytique allégée mais scientifiquement défendable étant donné qu'elle respecte le délai ainsi qu'elle répond aux besoins du projet de VN.

Néanmoins, pendant nos analyses effectuées, nous avons abordé d'autres paramètres, à savoir :

- **La stabilité** : c'est l'absence de variation significative de la réponse de l'analyte en fonction du temps.

→ Méthodologie : Analyses répétées à différents instants après stockage des solutions contenant le traceur à différentes concentrations.

- **La linéarité** : c'est la capacité de la méthode d'analyse de donner des résultats proportionnels à la concentration de la matière active analysée dans un échantillon donné.

→ Méthodologie : analyses de 3 séries indépendantes de 5 concentrations couvrant le taux limite TL du traceur : 30, 50, 100, 150 et 200% du C.A .

La validation analytique est une étape prérequis à la validation de nettoyage, car sans méthode capable de détecter les traces nous ne pouvons pas démarrer les prélèvements.

Il est à noter que cette étape de la validation a une place centrale dans le système qualité, pour assurer la fiabilité des résultats, elle nécessite des outils statistiques ; outils de diagnostic indispensables pour caractériser une méthode et la valider, et donc un savoir faire très développé. Cette mission a été menée par le département de la validation analytique qui a alloué le personnel et la compétence tout en nous intégrant dans le travail journalier de la validation analytique et l'interprétation des résultats afin de nous fournir une méthode d'analyse validée avec la documentation correspondante.

c- Protocole et Rapport de la validation analytique :

La validation des méthodes d'analyses qui seront employées pour la recherche des traces des produits se fait en dépendance des activités de la V.N. Les données dont l'unité de validation avait besoin pour démarrer la validation analytique sont :

- le traceur dont la méthode d'analyse choisie doit être spécifique.
- Le critère d'acceptation dont la méthode à valider doit être sensible
- le solvant de prélèvement qui servira de solubiliser les résidus du traceur sur les surfaces inox et plastiques. Les solvants adéquats à chaque matière sont indiqués par la pharmacopée européenne.

Traceur	Indométacine	Kétoprofène
Soluble dans le	Méthanol, Ethanol 96°	Méthanol, Ethanol 96°

Le méthanol ne peut être utilisé sur les équipements étant un solvant résiduel de classe 2 [22]. Le solvant de prélèvement sélectionné est donc l'éthanol.

- Le solvant d'analyse est le solvant d'extraction qui a libérer les résidus de l'écouvillon (quand il s'agit de prélèvement par écouvillonnage), une condition requise c'est la solubilité de la matière active dans le solvant d'extraction. Les deux solvants méthanol et éthanol sont appropriés. Nous avons opté pour l'utilisation de l'éthanol 96° du fait que :

- le solvant de prélèvement est l'éthanol
- les prélèvements par rinçage se font à travers l'éthanol

Tableau 32 : Mode opératoire des méthodes analytiques validées :

Indométacine	Kétoprofène
SPECTROSCOPIE UV VISIBLE	HPLC
LONGUEUR D'ONDE = 318 nm	Phase mobile : METHANOL+ TAMPON X
Solvant est l'ETHANOL 96°	Solvant est l'ETHANOL 96°
Limite de quantification= 0.32 µg/ml	Limite de quantification =0.2 µg/ml

2. Méthode d'analyse à la recherche de l'agent de nettoyage :

Nous disposons de 2 agents de nettoyage ;à la fois désinfectants et détergents ,ce sont :

- 1- Le CHLORURE DE DIDECYL DIMETHYL AMMONIUM
- 2- Le CHLORURE ALKYL DIMETHYL BENZAMMONIUM

a- Principe de la méthode :

La recherche de traces des ammoniums quaternaires est effectuée en milieu biphasique et en présence de bleu de bromophénol utilisé comme indicateur.

C'est une méthode colorimétrique qualitative qui indique présence ou absence de traces de l'agent de nettoyage, le seuil de détection étant de 1 ppm de matière active.

b- Réactifs

- Indicateur coloré : Solution de bleu de bromophénol à 0,1% dans l'eau.
- Chloroforme
- Tampon pH 11

c- Mode opératoire

Préparer 3 tubes à essais (A, B et C), en suivant les instructions du tableau :

Tableau 33 : Mode opératoire pour l'analyse des traces du détergent :

Tubes	A : Témoin	B : Echantillon	C : Etalon
Chloroforme	2 ml	2 ml	2 ml
Tampon pH 11	2 ml	2 ml	2 ml
Indicateur coloré	2 gouttes	2 gouttes	2 gouttes
Eau distillée	10 ml	0 ml	0 ml
Eau de rinçage	0 ml	10 ml	0 ml
Détergent	0 ml	0 ml	10 ml

d- Résultats

Seuil de détection des détergents : 1 ppm de matière active

Tubes	A	C
Coloration phase supérieure	Violette	Violette
Coloration phase inférieure	Aucune	Bleue

Cela veut dire que si les eaux de rinçage dans l'échantillon B contient 1ppm ou plus de l'agent de nettoyage, le résultat dans le tube B sera équivalent à celui dans le tube C ; c'est une non conformité.

Alors que si les eaux de rinçage de l'échantillon B ne contiennent pas de restes du détergent ou en contiennent moins de 1 ppm , le résultat dans le tube B serait identique à celui dans le tube A.

3. Méthode d'analyse microbiologique ^[13]:

Les analyses microbiologiques sont effectuées par le personnel compétent du laboratoire de contrôle microbiologique.

Il existe différentes méthodes d'analyse employées pour la recherche de la contamination microbiologique selon le prélèvement effectué. Dans tous les cas, il s'agit de méthodes analytiques validées selon la pharmacopée européenne.

Selon le type de prélèvement ramené , l'une des techniques suivantes est employée :

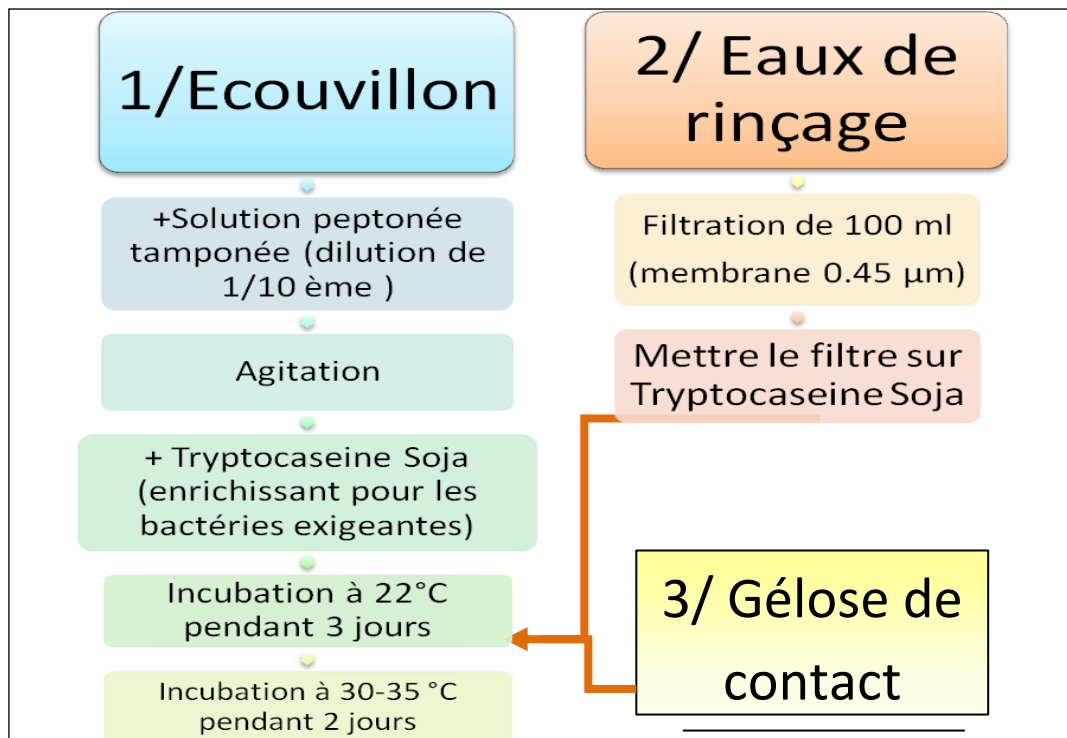


Figure 15 : Méthodes d'analyses microbiologiques

Un échantillon contenant des antimicrobiens (antibiotiques, antifongiques, conservateurs...) est traité par un neutralisant, qui agit pour éliminer les composants antimicrobiens afin d'éviter leur impact sur la prolifération bactérienne.

II-7. Choix et validation des méthodes de prélèvements :

Revenons à la sélection des équipements de production des formes pâteuses, objet de la validation de nettoyage. Nous avons classé les équipements selon la criticité des pièces et la nettoyabilité ; et puis nous avons décortiqué chaque équipement pour en relever les points les plus inaccessibles au bon nettoyage et au rinçage..

Les BPF recommandent 3 points de prélèvements pour la validation de nettoyage dont au moins un point est critique.

Ainsi nous avons établi un plan de prélèvement pour chaque équipement avec plusieurs points critiques chacun vu le besoin curieux de cartographier les surfaces des équipements et les parties les plus difficilement nettoyables.

1. Plan de prélèvement (Tableaux 35 et 36) :

Le plan de prélèvement résume tous les points de prélèvements, la méthode de prélèvement adaptée à la forme de la surface à prélever, le volume du solvant de prélèvement et le volume du solvant d'extraction.

Il faut noter que nous sommes à la recherche des contaminants biologiques, physiques et chimiques, les points et les méthodes de prélèvements sont différents selon le type du contaminant recherché :

Tableau 34 : Récapitulatif sur les données de prélèvements :

Contaminants recherchés	Traceurs :	Contamination microbiologique :	Traces de l'agent de nettoyage :
		- Indométacine - Kétoprofène	- Germes viables totaux - Germes spécifiques
Points de prélèvements	Différentes parties et pièces critiques de l'équipement (tableau 35 et 36)		Eaux de rinçage de tout l'équipement
Méthodes de prélèvements	- Ecouvillonnage - Rinçage supplémentaire	- Gélose de contact - Ecouvillonnage - Eaux de rinçage	- Eaux de rinçage

Tableau 35 : Points de prélèvements sur les équipements pour suppositoires/ovules :

TRACEUR : Indométacine

Critère d'acceptation = $23.70 \mu\text{g}/\text{cm}^2$

Points prélèvements (15)	Méthode de prélèvement à la recherche du traceur	« s » Surface de prélèvement cm^2	« v » Volume de prélèvement ml	Concentration $\text{mg}/\text{ml} = s \times \text{CA} / v$	Méthode de prélèvement microbiologique
BROYEUR P					
Paroi	Ecouvillonnage	100	10	0.237	Ecouvillonnage
Broyeur	Ecouvillonnage	96	10	0.227	Ecouvillonnage
Sortie	Ecouvillonnage	132	10	0.313	Ecouvillonnage
Flexible	Ecouvillonnage	77	10	0.182	Ecouvillonnage
CUVE B					
Couvercle	Ecouvillonnage	100	10	0.237	Gélose de contact
Paroi	Ecouvillonnage	100	10	0.237	
Racleur	Ecouvillonnage	100	10	0.237	Ecouvillonnage
Broyeur + Sortie	Rinçage	477	50	0.226	Rinçage
Vanne					
Grille filtration	Ecouvillonnage	167	10	0.396	Rinçage
	Rinçage	100	25	0.094	Rinçage
MACHINE A REPARTITION					
Paroi	Ecouvillonnage	100	10	0.237	Gélose de contact
Agitateur	Ecouvillonnage	100	10	0.237	Ecouvillonnage
Sortie	Ecouvillonnage	100	10	0.237	
Doseur	Rinçage	100	20	0.119	Ecouvillonnage
Flexible	Ecouvillonnage	35	10	0.083	Ecouvillonnage

Tableau 36 : Points de prélèvements sur les équipements pour pommades/crèmes et gels :

Traceur : Kétoprofène

Critère d'acceptation : 29.79 µg /cm²

Equipements et points de prélèvements	Méthode de prélèvement A la recherche du traceur	Surface de prélèvement cm ²	Volume de prélèvement ml	Concentration limite mg/ml	Méthode de prélèvement microbiologique
CUVE U :					
Couvercle+Paroi	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Gélose de contact
Racleur	Ecouvillonnage	115	10	0.343	Ecouvillonnage
Agitateur	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Gélose de contact
Broyeur	Ecouvillonnage	258	10	0.768	Ecouvillonnage
Sortie	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Ecouvillonnage
Vanne	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Ecouvillonnage
MACHINE A REPARTITION K					
Paroi	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Ecouvillonnage
Agitateur	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Ecouvillonnage
Sortie trémie	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Ecouvillonnage
Pompe	Ecouvillonnage	143	10	0.426	Ecouvillonnage
Sortie pompe	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Ecouvillonnage
Système injection	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Ecouvillonnage
Injecteur	Rinçage	20	20	0.029	Ecouvillonnage
FUTS					
Paroi	A l'arrivée de la pompe de transfert, le stockage ne se fait plus dans les futs.	100	Non	Non	Gélose de contact
Soudure		383			Ecouvillonnage
Fond		100			Gélose de contact
POMPE					
Cylindre d'entrée	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Ecouvillonnage
Pièces internes	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Ecouvillonnage
Partie fixe	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Ecouvillonnage
Vanne de sortie	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Ecouvillonnage
Flexible	Ecouvillonnage	100	10	0.298	Ecouvillonnage

Nous avons donc différents points de prélèvements, des surfaces planes et cylindriques, des surfaces en inox puis en plastique, des surfaces régulières accessibles au prélèvement direct par écouvillonnage , et d'autres points de prélèvements inaccessibles à la main ou de diamètre très réduit, d'où la nécessité de différentes méthodes de prélèvement chacune adaptable au type forme et surface de chaque point des équipements à prélever .

2. Méthodes de prélèvements :

Les méthodes de prélèvements adoptées pour le prélèvement à la recherche de la contamination croisée et microbienne ,et de l'agent nettoyant ont été développées et adaptées à chaque type de surface et ont fait l'objet d'une validation .

a. Prélèvements microbiologiques :

i- Matériel de prélèvement :



Figure 16 : Ecouvillons stériles



Figure 17 : Chalumeau pour créer l'environnement stérile de prélèvement

- Gélose de contact stérile
- Bêcher stérile de 1litre.
- Eau stérile pour humidifier l'écouvillon
- Se référer à l'habillement stricte de la production avec les manchettes, le masque et les gants.

ii- Techniques de prélèvement :

Nous avons utilisé trois types de prélèvements à la recherche de la contamination microbologique selon l'accessibilité des pièces à l'écouvillon (figure 6).

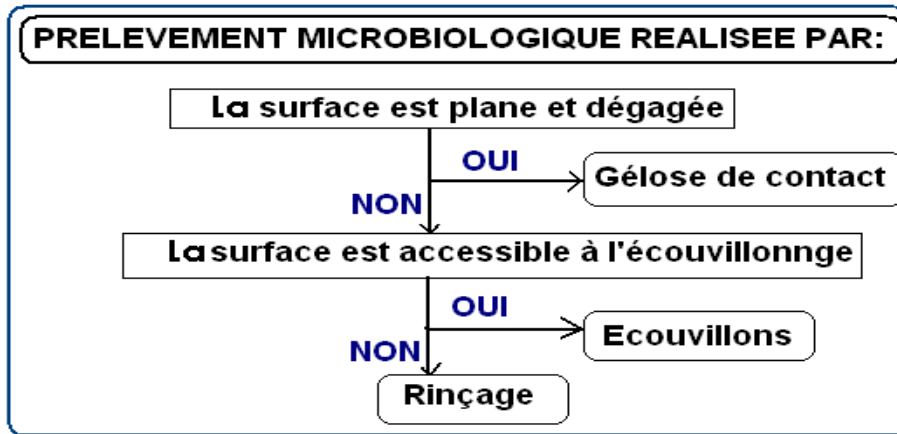


Figure18 : Méthodes de prélèvements microbiologiques :

- Le prélèvement par gélose de contact est préférable vu que la boîte de gélose qui a servi pour le prélèvement serait incubée directement sans traitement de l'échantillon, c'est donc la première technique dont on vérifie la possibilité d'utilisation si la surface concernée est plane et permet un contact tangentiel total avec la gélose.

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

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

- Le prélèvement par écouvillonnage consiste à racler la tige de coton sur la surface à prélever de façon homogène.

b. Prélèvements à la recherche de traces de l'agent de nettoyage :

Les traces de l'agent de nettoyage seront analysées dans des eaux de rinçage avec une méthode colorimétrique. La méthode nécessite 10 ml d'eau de rinçage, ainsi nous avons procédé comme suit :

- Rincer toutes les parties de l'équipement
- Récupérer les eaux de rinçage dans un bêcher propre
- Emmener au laboratoire de contrôle pour analyse.

c. Prélèvements du traceur :

En se référant aux plans de prélèvements des deux traceurs (tableaux 11 et 12) , le type de surfaces à prélever détermine la méthode de prélèvement employée pour ce but.

L'écouvillonnage et le rinçage sont réalisés avec le solvant capable de solubiliser le traceur, dans le cas de l'Indométacine comme pour le Kétoprofène le solvant de prélèvement est l'éthanol 96°.

c1. Prélèvement par écouvillonnage

i) Matériel nécessaire :

L'Ecouvillon est en polyester spécifiquement conçu pour la validation du nettoyage en utilisant des techniques d'analyse (HPLC et spectroscopie visible).



Figure 19 : Matériel de prélèvement des traceurs :

ii) Support de prélèvement plan en inox ou téflon :

- Sur la partie de l'équipement ou la pièce à prélever ,la surface de prélèvement est délimitée à l'œil nu, généralement 100cm².

- Humidifier l'écouvillon avec 0.4 ml de l'éthanol 96°.

- Passé l'écouvillon sur la surface délimitée de manière identique, la plus recommandée est la suivante:

- Passer l'écouvillon en stries parallèles rapprochées, en faisant tourner légèrement l'écouvillon mouillé sur la surface délimitée ;
- Répéter l'échantillonnage de la même zone par des stries perpendiculaires aux premières ;

⇒ Remettre l'écouvillon dans le flacon et faire casser la partie inférieure de l'écouvillon qui restera dans le flacon.

⇒ Bouchonner les flacons puis les ramener au laboratoire de contrôle pour analyses.

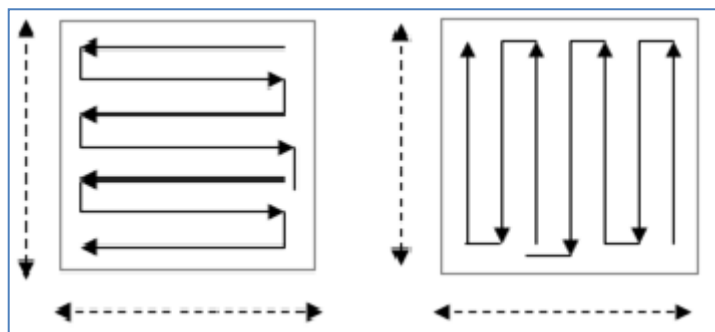


Figure 20 : Méthode d'écouvillonnage d'une surface plane

iii) Support de prélèvement cylindrique en inox ou en PE (Flexibles) :

Les surfaces à écouvillonner ne sont pas toujours planes, il y a des vannes, des sorties de trémie et d'autres pièces sous forme cylindrique et dont l'écouvillonnage sera réalisé d'une façon différente.

L'écouvillon est imbibé de 0.4ml du d'éthanol 96° , ainsi on le fait passer de la façon suivante :

- Racler la paroi du cylindre en allant dans le sens de l'aiguille d'une montre.
- Repasser l'autre face de l'écouvillon sur la paroi du cylindre dans le sens contraire.
- Remettre l'écouvillon dans le flacon et faire casser la partie inférieure de l'écouvillon qui restera dans le flacon.
- Le flacon est ramené au laboratoire pour analyses

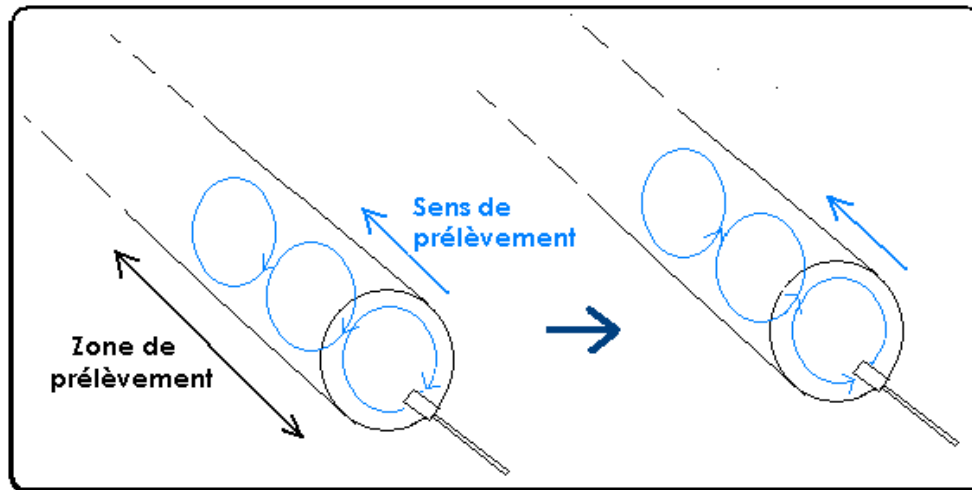


Figure 21 : Méthode d'écouvillonnage d'une surface cylindrique

c-2. Prélèvement par rinçage :

Au cours de la validation de nettoyage des équipements pour formes pâteuses, le prélèvement sur les équipements n'est pas toujours possible avec la méthode d'écouvillonnage à cause de l'inaccessibilité de certains points de prélèvements à l'écouvillon d'où le prélèvement par rinçage.

Le rinçage est appelé rinçage supplémentaire, car ce n'est pas une étape de rinçage propre au cycle de nettoyage de l'équipement, il consiste à rincer la partie à prélever de l'équipement avec l'éthanol 96° dont les traceurs sont solubles.

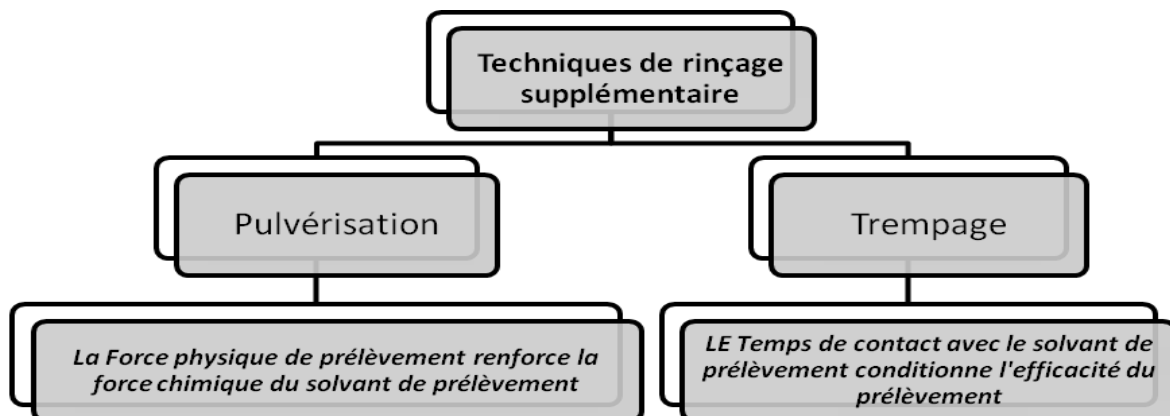


Figure 22 : Méthodes de prélèvements par rinçage

La pulvérisation du solvant de rinçage sur la surface de la pièce concernée, le trempage de la pièce dans un volume connu du solvant de prélèvement, ce sont les deux techniques utilisées en tenant compte des paramètres suivants :

- Solvant de prélèvement : ETHANOL 96°
- Le volume de prélèvement a fait l'objet d'une validation, sachant qu'un petit volume du solvant est toujours préférable afin d'éviter la dilution des résidus du traceur .
- L'utilisation de la pulvérisation ou du trempage dépend de l'accessibilité et la configuration des pièces :
 - Quand c'est une pièce de petite taille, qui peut être trempée dans un petit volume d'éthanol dans un petit bêcher ; la méthode de prélèvement est le trempage ;le temps de contact a été validé .
 - Quand la pièce est non démontable, ou de grande taille qui doit être trempé dans un grand volume de solvant, nous avons préféré le rinçage par pulvérisation, cette méthode consiste à appliquer une force détachant les traces collées sur la pièce par la force de pulvérisation.

Tableau 37 : Prélèvements par rinçage supplémentaire

Points de prélèvements	Méthode de rinçage supplémentaire	Mode opératoire
- Cuve B ➔ Emulseur + Sortie ➔ Grille de filtration - Remplisseuse C ➔ Doseur + chambre dosage	- Pulvérisation du solvant de prélèvement	- Pulvériser un volume connu de l'éthanol sur la surface prédéterminée de la pièce. - Récupérer la solution de rinçage dans un décalitre inox propre puis l'analyser.
- Remplisseuse K Injecteur	- Trempage de la pièce	- Tremper la pièce dans un bêcher rempli de 20 ml d'éthanol - Laisser en contact 5 min - Retirer la pièce et analyser la solution de rinçage.

→ Le rinçage supplémentaire des pièces par l'éthanol 96° pour le prélèvement est suivi par une étape de nettoyage des pièces pour éliminer ses traces qui peuvent y rester.

Le nettoyage des pièces suit les étapes suivantes :

- Application de l'eau de ville et du détergent A 3% sur la pièce
- Rinçage de la pièce avec l'eau puis un dernier rinçage à l'eau purifiée.

Une validation de l'élimination des traces d'éthanol 96° a fait l'objet des essais décrits dans le paragraphe suivant.

3. Validation des méthodes de prélèvements :

La méthode de prélèvement doit être validée dans le cadre d'essais paillasse avant de passer sur le terrain et prélever auprès des équipements, cette partie fait l'objet d'un protocole de validation de prélèvements des traceurs qui suit.

3-1. Principe de la validation des méthodes de prélèvements :

L'objectif principal de la validation d'une méthode de prélèvements est de développer une méthode de prélèvement efficace, efficiente et reproductible. La mesure de ces propriétés est possible par la détermination du rendement de prélèvement ou encore appelé « Taux de recouvrement TR ».

On s'est basé sur la certitude qu'aucune méthode de prélèvement ne peut extraire 100% des résidus restants sur l'équipement. Des pertes de la quantité réellement existante ont logiquement lieu au niveau de la surface elle-même et au niveau du matériel de prélèvement (écouvillons, bêche).

Dans ce contexte, l'étude du taux de recouvrement consiste à déposer une quantité connue de résidu (Indométacine ou Kétoprofène) sur un support de prélèvement. La surface est échantillonnée selon la méthode de prélèvement que l'on veut valider et l'échantillon obtenu est analysé par la méthode analytique validée.

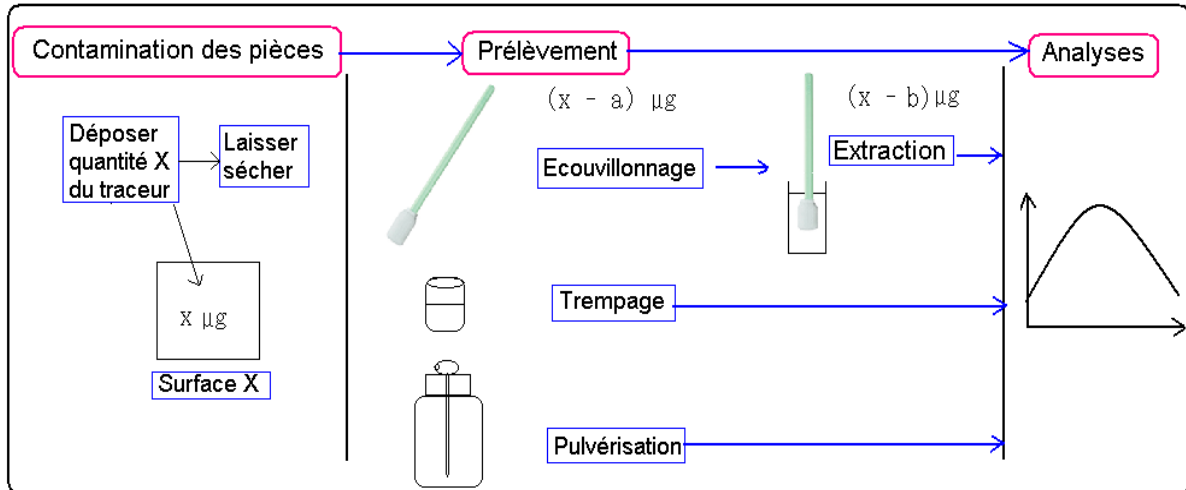


Figure 23 : Principe de la validation des méthodes de prélèvement :

Cette étude est appelée « essais paille » se déroule au laboratoire de contrôle et simule les conditions de VN des ateliers des formes pâteuses en utilisant comme support de prélèvement :

Tableau 38 : Similarité entre les points de prélèvements et les supports de validation de prélèvement

Parties de l'équipement de fabrication	Pièces similaires utilisées pour la validation des méthodes de prélèvement
Surfaces planes des équipements : paroi, couvercle, fond, composants d'un agitateur...	Plaque en inox
Racleurs des cuves	Plaque en Téflon
Surfaces cylindriques et Vannes	Cylindre en inox
Flexibles	Cylindre en PE (Bout de flexible)
Emulseur du fondoir B	Emulseur similaire d'un fondoir X qui ne sert plus à la production
Injecteur de la répartisseuse K	Injecteur similaire

3-2. Organisation de la validation des prélèvements

La validation des méthodes de prélèvement des traceurs sélectionnés se déroule en deux étapes :

1. En cas d'écouvillonnage, une première étape consiste à déterminer le rendement d'extraction du traceur afin de s'assurer du pouvoir absorbant des écouvillons utilisés et de l'efficacité de la méthode d'extraction adoptée.
2. La seconde étape consiste à déterminer le rendement de prélèvement du traceur afin d'évaluer l'efficacité de la technique de prélèvement par écouvillonnage ou par rinçage supplémentaire qui a été élaborée.

Chaque étape est exécutée en trois essais successifs.

Chaque essai comprend un blanc et 5 contaminations composées à raison 30% 50% 100% 150% et 200% de la concentration du critère d'acceptation.

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

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

A l'issue des 3 essais, une moyenne des cinq rendements est calculée afin de déterminer le rendement d'extraction ou le rendement de prélèvement.

Le rendement moyen d'extraction ou de prélèvement doit être supérieur ou égal à 70 %.

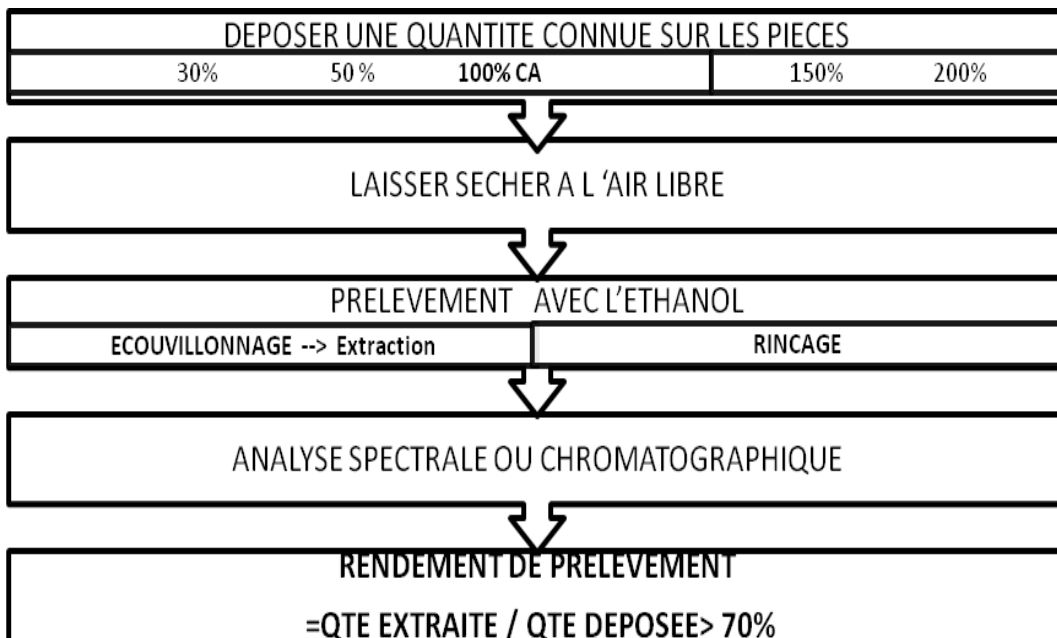


Figure 24 : Déroulement des essais de validation des méthodes de prélèvement

3-3. Mode opératoire

A. Les données :

Traceur	Solvant de prélèvement	Solvant d'analyse	Méthode d'analyse
INDOMETACINE CA=23.7 µg/cm ²	ETHANOL 96°	ETHANOL 96°	SPECTROMETRIE UV VISIBLE
KETOPROFENE CA=29.79 µg/cm ²	ETHANOL 96°	ETHANOL 96°	HPLC

B. Validation de l'écouvonnage :

1. Le rendement d'extraction :

Cette étape est très importante, elle nous permet de développer une méthode d'extraction (volume de solvant /type et durée de l'agitation /temps de contact) productive donnant le meilleur rendement possible ; c'est-à-dire préparer l'environnement favorable pour que l'écouvillon libère toute la quantité de résidus qu'il a absorbée.

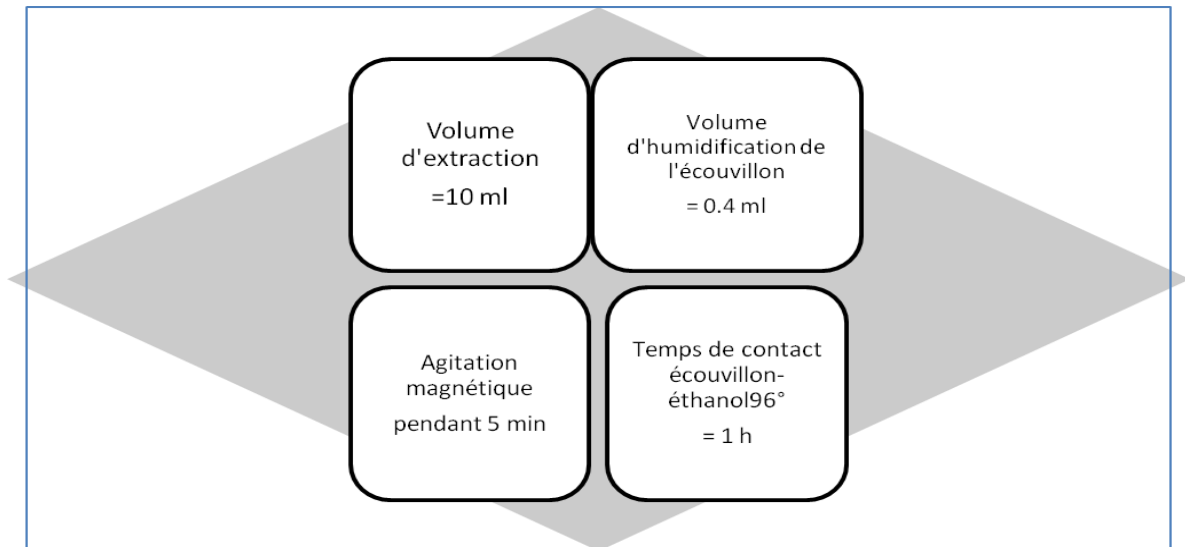


Figure 25 : Paramètres validés de l'extraction :

Tableau 39 : Mode opératoire pour la validation de la méthode d'extraction

Mode opératoire validé	Paramètres validés
<ul style="list-style-type: none"> - Mettre les 5 concentrations chacune dans un flacon ; - Mettre un écouvillon dans chaque flacon ; - Laisser 1 min le temps que l'écouvillon absorbe la quantité ; - Verser 10 ml du solvant d'extraction de chaque flacon et bouchonner ce dernier ; - Agiter pendant 5 min à l'agitateur magnétique ; - Laisser reposer 1h - Essorer l'écouvillon - Analyser la solution d'extraction . 	<ul style="list-style-type: none"> - Interaction écouvillon – solution de traceur - Volume de la solution de contamination - Volume de solvant d'extraction - Temps de contact écouvillons- solvant d'extraction - Type d'agitation et durée

Tableau 40 : Mode opératoire pour la validation de prélèvement :

Mode opératoire validé	Paramètres validés
<ul style="list-style-type: none"> - Déposer chacune des 5 concentrations sur la pièce concernée - Laisser sécher à l'air libre - Humidifier l'écouvillon avec 0.4 ml d'éthanol 96°, solvant de prélèvement - Prélever la pièce selon la méthode de prélèvement déjà écrite ; - Remettre l'écouvillon dans le flacon et procéder comme pour la validation de l'extraction. 	<ul style="list-style-type: none"> - Interaction surface –écouvillon – solution traceur

C. Validation du rinçage supplémentaire :

Nous rappelons que le rinçage supplémentaire est utilisé comme méthode de prélèvement quand la surface de prélèvement est inaccessible aux écouvillons.

La validation de la méthode de rinçage lorsqu' il s'agit d'un même traceur sera effectué sur la pièce considérée comme « pire cas » dont le rinçage par prélèvement est le plus délicatement réalisable.

Tableau 41 : Nombre de points à prélever pour chaque méthode de prélèvement

Ligne de production	Suppositoires/ovules	Pommades /crèmes/gels
Nombre de prélèvements par écouvillonnage	12	17
Nombre de prélèvements par rinçage	3	1

Pour les équipements de production des suppositoires et ovules , 3 pièces seront rincées lors des essais de VN , mais la validation de prélèvement sera effectuée sur la pièce la plus critique sélectionnée selon la grille d'évaluation suivante :

Tableau 42 :Grille d'évaluation de criticité des pièces à rincer :

Note Pièce	1	2	3	4
SURFACE	Très petite	petite	moyenne	grande
ACCESSIBILITE	Facilement Accessible	Accessible	Peu accessible	Inaccessible
FORME	Simple	Régulière	Poreuse	Irrégulière

Tableau 43: Sélection de la pièce à rincer « pire cas » :

PIECE	SURFACE	ACCESSIBILITE	FORME	CRITICITE RESULTANTE
EMULSEUR de Cuve B	3	4	4	48
GRILLE DE FILTRATION	4	1	3	12
DOSEUR + CHAMBRE de la répartisseuse C	2	1	2	4

➔ Les pièces sélectionnées pour la validation de la méthode de rinçage sera effectuée comme suit :

INDOMETACINE	EMULSEUR d'une cuve X qui ressemble à l'émulseur de la cuve B.
KETOPROFENE	INJECTEUR similaire à la pièce injecteur de la répartisseuse K.

L'étape de l'extraction n'a pas de place dans le procédé de prélèvement par rinçage, ce dernier est réalisé par trempage ou pulvérisation avec le solvant de prélèvement qui est l'éthanol 96°, la solution de prélèvement est analysée directement par les méthodes analytiques validées.

Tableau 44 : Mode opératoire du prélèvement par rinçage supplémentaire

Mode opératoire validé	Paramètres validé
Prélèvement par trempage	
<ul style="list-style-type: none"> - Déposer la solution de contamination - Laisser sécher - Tremper la pièce dans un bêcher en verre ; y verser 10 ml du solvant de prélèvement - Laisser en contact 10 min - Relever la pièce et récupérer la solution de rinçage dans un flacon - Analyser cette solution de trempage. 	<ul style="list-style-type: none"> - Volume de la solution de rinçage ; - Temps de contact avec la solution de trempage
Prélèvement par pulvérisation	
<ul style="list-style-type: none"> - Déposer la solution de contamination - Laisser sécher - Pulvériser un volume connu de la solution de prélèvement de façon à extraire toute la quantité déposée ; - La solution de rinçage est récupérée dans récipient en inox - Analyser cette solution de rinçage 	<ul style="list-style-type: none"> - volume de pulvérisation - temps de séchage

Dans les essais de VN, le rinçage des pièces par l'éthanol 96° est suivi par un nettoyage de la pièce pour les débarrasser des restes de la solution de rinçage.

→ **Validation de l'élimination du solvant de rinçage après prélèvement :**

Le nettoyage des pièces suit les étapes décrites précédemment .

La validation de l'élimination de l'éthanol accompagne la validation du rinçage précédemment décrite :

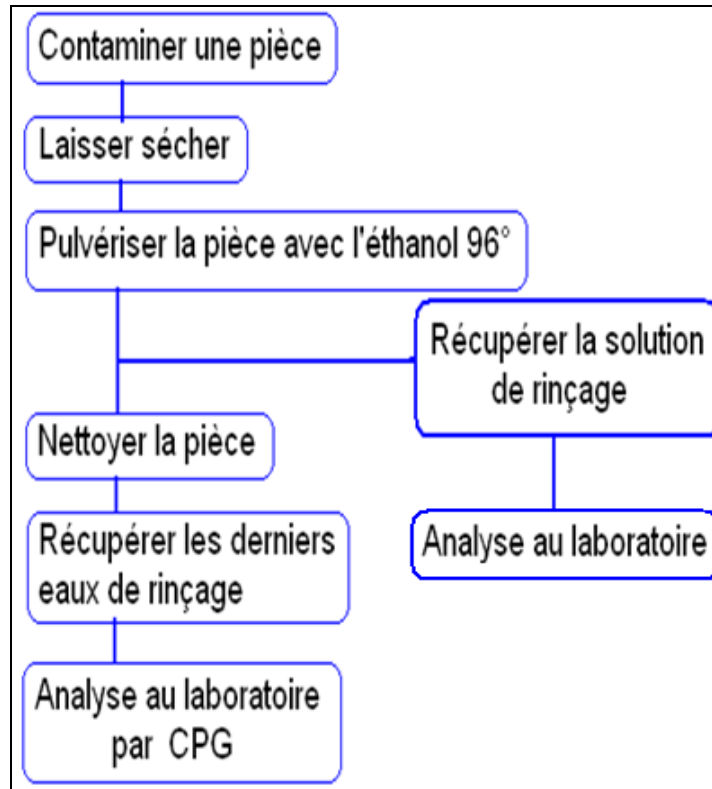


Figure 26 : Validation des prélèvements par rinçage

Trois eaux de rinçage suffisent pour prouver que le nettoyage après prélèvement est efficace et que la pièce est exempte de traces d'éthanol 96° .

a- Nettoyage de la pièce :

- Application de l'eau et du détergent désinfectant sur la pièce
- Rinçage de la pièce avec l'eau de ville puis un dernier rinçage à l'eau purifiée.
- Récupérer la dernière eau de rinçage dans un flacon.
- Envoyer au laboratoire pour analyse .

b- Analyse des échantillons :

Méthode d'analyse : CHROMATOGRAPHIE PHASE GASEUZE (CPG).

Limites : La quantité d'éthanol résiduelle ne doit pas dépasser la limite fixée par la pharmacopée européenne concernant les solvants résiduels classe 3 est qui est de 50mg/jr équivalent à 5000 ppm.

Les résultats de tous les essais de la validation des méthodes de prélèvements seront rapportés sur des fiches de tests (Voir RESULTATS), et feront l'objet d'un rapport de validation des méthodes de prélèvements .

Conclusion :

La validation de nettoyage des équipements destinés à la production des formes pâteuses a démarré en premier lieu par la préparation de tous les ingrédients nécessaires et suffisants pour la réalisation des essais à savoir :

- Le développement des procédures de nettoyage des équipements ;
- La formation du personnel chargé de nettoyage ;
- La sélection des équipements et produits « PIRE CAS »
- La détermination des critères d'acceptation ;
- Le choix et la validation des méthodes d'analyses ;
- Le choix, le développement et la validation des méthodes de prélèvement.

Ces étapes constituent le noyau dur de la validation de nettoyage, ce qui reste après serait des prélèvements auprès des équipements, des analyses, et une comparaison des résultats aux limites prédéterminées.

II.8. Réalisation des essais de la validation de nettoyage :

La validation de nettoyage des équipements pour formes pâteuses a dessiné le cycle de vie de l'équipement en passant par tous ses états de propreté durant la production, après le nettoyage et après le stockage.

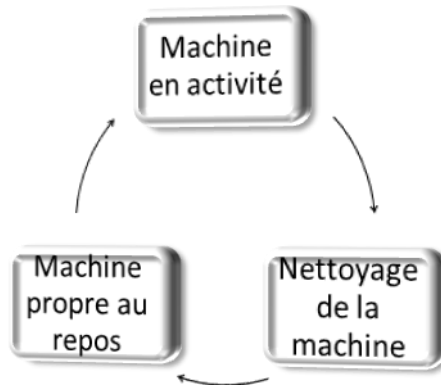


Figure 27 : Cycle de vie d'un équipement

La validation de nettoyage est une réponse aux questions suivantes :

- Est-ce que la SOP de nettoyage utilisée est efficace ?
- Est-ce qu'elle permet d'éliminer les restes du produit ?
- Est-ce que la contamination microbienne est réduite à un niveau acceptable ?
- Combien de jours un équipement peut être stocké sans impact sur sa propreté?
- Jusqu'à quand une machine peut continuer à produire sans nettoyage ?
- Après la fin de la production, est ce qu'il faut nettoyer directement ? ou quelques jours après ? et est ce que l'efficacité du procédé de nettoyage est la même ?

1. Essais de validation du procédé de nettoyage proprement dit :

1.1. Objectif :

Démontrer d'une façon scientifique rationnelle et documentée que la SOP de nettoyage adoptée est capable d'éliminer les traces du produit préfabriqué, les traces du détergent, et de réduire la contamination microbienne ; tous à un niveau acceptable prédéterminé.

1.2. Déroulement des essais :

Nous avons affaire à 2 validations de nettoyage :

Tableau 45 : Récapitulatif des contaminants à chercher

EQUIPEMENTS POUR :	SUPPOSITOIRES ET OVULES	POMMADES ,CREMES ET GELS
CONTAMINANTS RECHERCHES		
TRACEURS	INDOMETACINE	KETOPROFENE
TAUX LIMITE	23.70 µg/cm ²	29.79 µg/cm ²
CONTAMINANTS MICROBIENS	<ul style="list-style-type: none"> - Germes aérobies totaux - Germes spécifiques 	
TRACES DE DETERGENT	<ul style="list-style-type: none"> - Traces de chlorure de diméthyle de didécyl ammonium 	

Le déroulement des essais de validation des procédés de nettoyage des équipements pour formes pâteuses a suivi l'ordre suivant :

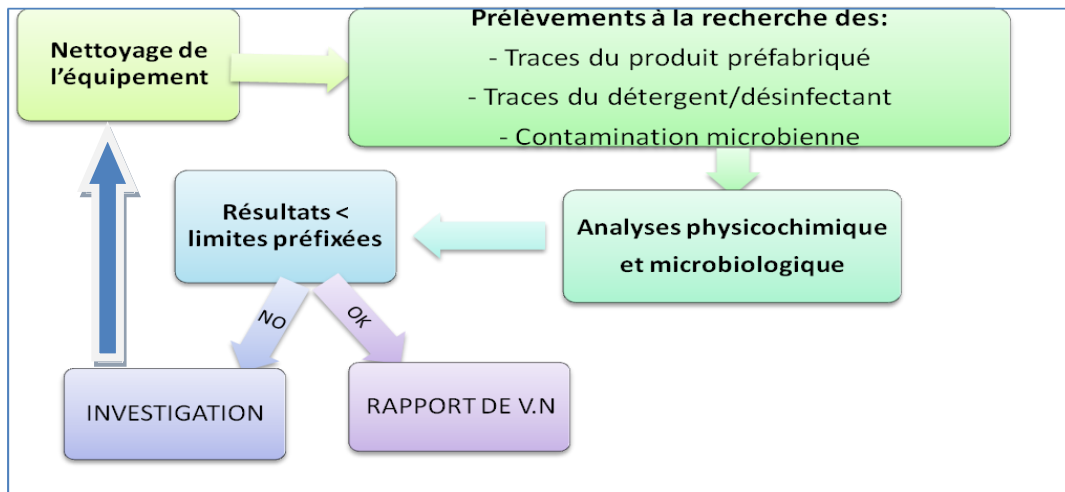


Figure 28 : Déroulement des essais de validation des procédés de nettoyage

En fait les prélèvements à la recherche des résidus du traceur se sont effectués après le nettoyage du produit contenant ce traceur (INDOMETACINE/ KETOPROFENE) .

Alors que les prélèvements microbiologiques et de l'agent de nettoyage se sont déroulés après le nettoyage de n'importe quel produit, cette démarche était adoptée à cause de :

- La non disponibilité de la production : le planning de la fabrication indique des dates précises pour la fabrication du suppositoire et du gel objet de notre validation de nettoyage ;

- La non disponibilité du matériel et personnel du laboratoire : la collaboration avec le laboratoire de microbiologie nécessite une adaptation entre les prélèvements microbiologiques et la possibilité de les analyser le jour même.
- La réalisation des prélèvements de traces du produit ont nécessité une période d'essais paillasse de validation des méthodes de prélèvements qui a duré 1 mois et demi.

La réalisation de nos essais faisait toujours attention à suivre le planning des différents départements en évitant au maximum la perturbation des activités de routine de chaque service, ainsi nous avons effectué les prélèvements microbiologiques/ agents de nettoyage en première période, le temps d'effectuer les essais paillasse et jusqu'à ce que la fabrication des médicaments visés ait lieu.

Dans tous les cas :

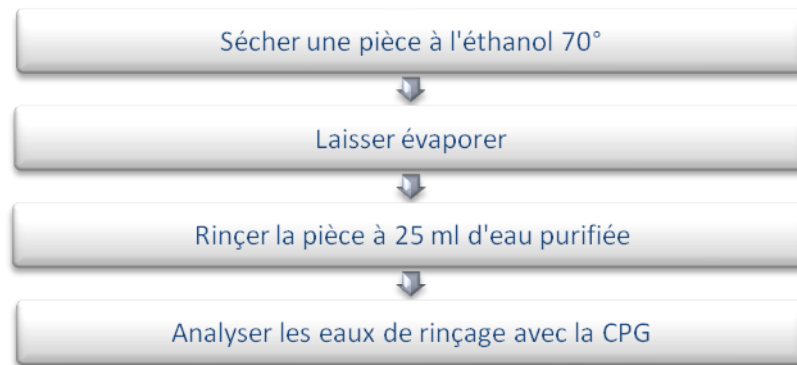
- Nous avons assisté aux différents nettoyages pour s'assurer que la SOP établie est appliquée ;
- Nous avons effectué les différents prélèvements selon les méthodes et points de prélèvements indiqués sur le plan de prélèvements préétabli.
- Nous avons acheminé les échantillons au laboratoire :
 - Les prélèvements microbiologiques ont été analysés par le personnel du laboratoire de contrôle microbiologique ;
 - L'analyse des prélèvements chimiques était de notre sort, encadrée par les techniciens du laboratoire quand il s'agissait de l'HPLC.
- Nous avons enregistré les résultats obtenus sur les fiches de tests « Voir résultats »
- Nous avons préparé le rapport de validation de nettoyage des équipements.

2. Le Séchage :

Le séchage à l'alcool était mis en cause dans le programme de la validation de nettoyage, afin de prouver son utilité et son impact sur la contamination résiduelle

Notre démarche étant de prouver l'efficacité d'une technique et éliminer les techniques ayant un risque pour la qualité du produit fabriqué, nous étions amené à quantifier les traces d'alcool qui restent sur un équipement après le séchage à l'alcool.

Nous avons procédé comme suit :



Ces essais ont concerné des pièces inox et en plastiques, planes et cylindriques.

3. Essais de validation de temps de stockage :

3.1. Objectif :

Prouver que les conditions et le temps de stockage des équipements (72 heures) ne permettent pas la prolifération microbienne.

3.2. Déroulement des essais :

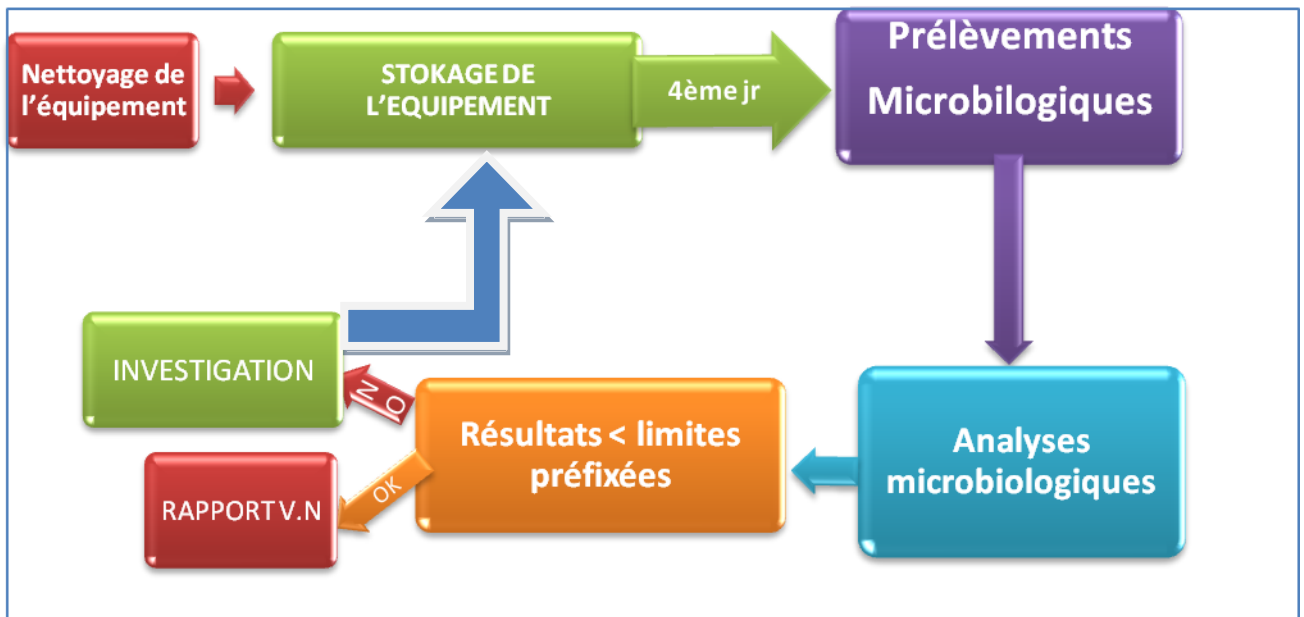


Figure 29 : Déroulement des essais de validation du temps de stockage

Moteur	<ul style="list-style-type: none"> - Un équipement déjà stocké pour une période donnée, était renettoyé avant réutilisation. - Le nettoyage était réalisé juste avant la nouvelle utilisation de la machine pour éviter la situation précédente. Donc il se pouvait qu'un équipement après la production reste « sale » pour enfin le nettoyer quand la prochaine fabrication est annoncée. - En moyenne 3 jours est la période de repos d'un équipement.
Quoi	<p>Equipements « pire cas » stockés pendant 3 jours après le nettoyage.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cuves de mélange « PIRE CAS » stockée sèche et fermée ; - Pièces de la répartisseuse C « PIRE CAS » stockées sèches et cellophanées.
Comment	<ul style="list-style-type: none"> - Nous estimons qu'après nettoyage, et donc élimination des traces de produits précédents, un équipement qui n'est pas tout de suite réutilisé nécessite des conditions de stockage bien déterminées ; ces conditions doivent être validées sur la durée de stockage choisie. <p>Cette validation nous a permis de bannir le doute autour la prolifération bactérienne dans les conditions de stockage prédéfinies , seule contamination possible dans cet état de lieu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ainsi nous avons laissé stocker un équipement après son nettoyage, 3 jours dans les conditions préétablies. Le 4^{ème} jour, nous avons effectué les prélèvements microbiologiques selon le plan de prélèvement préétabli.

4. Essais de validation du temps entre fin de production et début de nettoyage :

4.1. Objectif :

Prouver que les procédés de nettoyage sont aussi efficace à éliminer les contaminants d'un équipement dont le nettoyage n'a pas suivi directement la fin de la production , la période entre fin production et début de nettoyage ayant un impact sur la fixation des traces du produit préfabriqué ainsi que sur la prolifération bactérienne.

4.2. Déroulement des essais

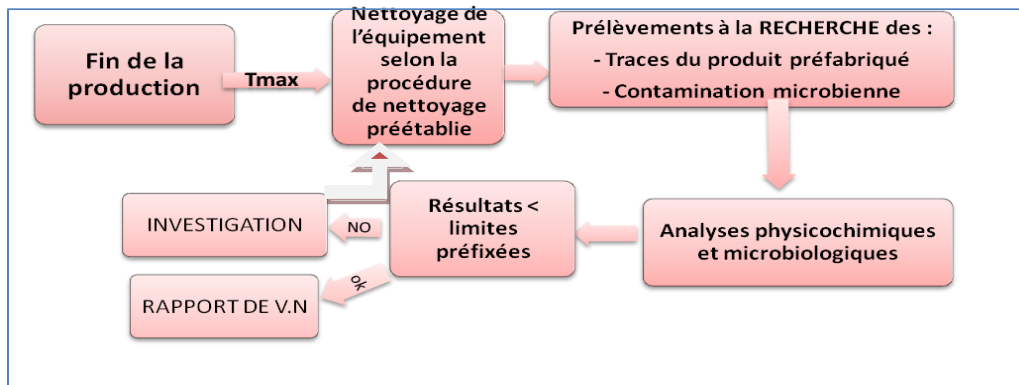


Figure 30 -Essais de validation du temps entre fin de production et début de nettoyage

Le Tmax correspond au temps maximal que passe l'équipement « sale » avant nettoyage pour toute raison possible ,il était fixé : 3 jours

MOTEUR	<ul style="list-style-type: none"> - Un équipement ayant servi pour la production peut ne pas être nettoyé directement après la fin de la fabrication ; - Le nettoyage du point de vue pratique paraît plus difficile à réaliser, les graisses étant asséchées demandent plus de détergent et de frottement. Nous nous demandons si le procédé de nettoyage validé est efficace aussi à débarrasser l'équipement des salissures résistantes après séchage. - En moyenne 3 jours est la période de repos d'un équipement « sale » avant nettoyage.
QUOI	« pire cas » stockés sales pendant 3 jours après la fin du production.
COMMENT	<ul style="list-style-type: none"> - Les prélèvements visent l'évaluation de l'aptitude du procédé de nettoyage à éliminer les contaminants chimiques et biologiques. - Le nettoyage concerne les produits pire cas INDOMETACINE et KETOPROFENE. - Le 4^{ème} jour, les prélèvements sont effectués selon le plan de prélèvements préétabli.

Pendant notre séjour, nous n'avions pas eu l'occasion de réaliser ces essais, les équipements étaient toujours nettoyés juste après la fin d'utilisation. Cependant il fait partie du programme de VN.

5. Validation du temps entre début et fin de production :

5.1. Objectif :

Prouver l'absence de prolifération microbienne durant un process de fabrication.

5.2. Déroulement des essais :

Le déroulement de ces essais est résumé dans le schéma suivant :

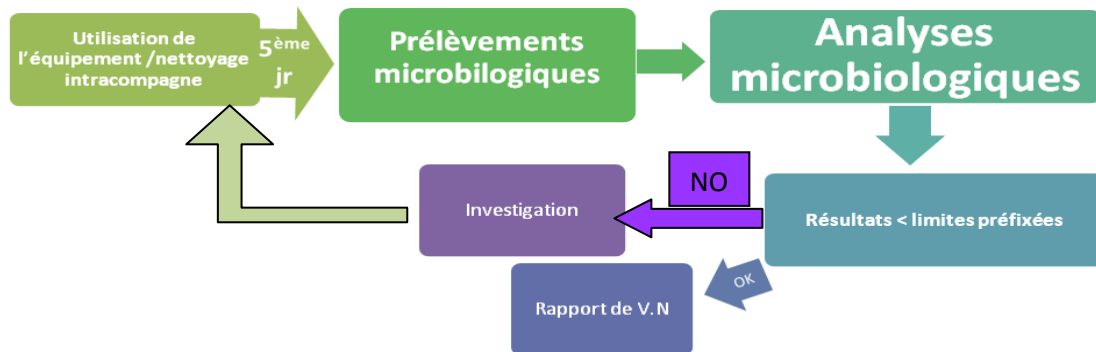


Figure 31 : Validation du temps entre début et fin de production :

MOTEUR	<ul style="list-style-type: none"> - La production se fait en compagnes, plusieurs lots sont fabriqués pendant des semaines, un nettoyage léger est effectué à la fin de chaque lot. - Dans l'atelier de fabrication des suppositoires /ovules comme pour celui des pommades, crèmes et gels, un lot est fabriqué par jour donc un nettoyage léger est effectué chaque jour, avec un nettoyage complet à la fin de la semaine. - Un nettoyage léger suppose une application de l'eau chaude sans démontage des pièces, le contrôle visuel satisfaisant est suffisant pour affirmer l'efficacité de la méthode du nettoyage. - En général, 5 jours est la période d'activité maximale d'un équipement avant nettoyage complet.
QUOI	<p>Equipements « PIRE CAS » est l'équipement fin de ligne de production, C'est-à-dire les machines à répartition, ceci parce que</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le produit fini étant l'échantillon qui rassemble toutes les contaminations possibles de la ligne, si nous retrouvons une non-conformité, nous serons amené à chercher la cartographie de la contamination. - Les machines à répartition sont elles concernées par la durée de remplissage, quand le mélange d'un lot est effectué avec une cuve de 400 l, le remplissage est réalisé avec une trémie de 30 l et donc dure plusieurs jours.
COMMENT	<ul style="list-style-type: none"> - Les prélèvements visent le contrôle de conformité microbiologique du produit. - Le produit fini « pire cas » qui va être prélevé ne comporte ni un antimicrobien, ni des conservateurs. Ce sont tous les suppositoires et quelques pommades. - Le 5^{ème} jour est le jour de prélèvements : nous récupérons la première série d'alvéoles, ou le premier tube de pommade ; les premières unités récupérées comportent le plus d'anomalies et servent à régler le poids au début de la fabrication ; elles sont écartées de toute façon et donc nous ne faisons perdre à la production aucune unité.

6. Documentation :

L'assurance qualité implique l'enregistrement de toutes les étapes effectuées afin de nous orienter, de conserver les traces de la démarche adoptée et de présenter le travail aux personnes concernées.

Les documents qui ont accompagné les essais de la V.N sont :

- Les procédures de nettoyage de chaque équipement ;
- Le protocole de validation de nettoyage des équipements pour formes pâteuses qui décrit le champ prérequis de la V.N (Equipements, produits, procédures de nettoyage), la méthodologie (Sélection des produits et équipements « Pire cas », critère d'acceptation, plan et méthodes de prélèvements, choix et validation de la méthode analytique).
- L'instruction de prélèvements et d'analyse des traceurs qui décrit les méthodes de prélèvement et d'analyse des traceurs sélectionnés.
- L'instruction de recherche de traces des détergents/désinfectants.
- Les fiches de tests des traceurs, fiche de tests microbiologiques et agents de nettoyage. (Voir résultats).

Conclusion :

Une fois les prérequis vérifiés, les traceurs et équipements sélectionnés, les critères d'acceptation déterminés, les méthodes d'analyses et les méthodes de prélèvements validées, les essais de VN ont pu être réalisés comme suit :

Tableau 46 : Déroulement des essais de VN

Essais	VN proprement dite	Validation du temps de stockage	Validation début-fin production	Validation fin production – début nettoyage
Quand	Juste Après nettoyage	4 ème jour après nettoyage	5 ^{ème} jour de production	Juste après nettoyage
Recherche des traceurs	V		V	V
Recherche microbiologique	V	V	V	V
Recherche des agents de nettoyage	V			

Après la validation de nettoyage des équipements, les procédures de nettoyage sont redésignées et les rapports de VN sont rédigés et approuvés. Ainsi le travail n'est pas fini, la roue de DEMING indiquant le mouvement de l'amélioration continue consiste à :

- Suivre les résultats obtenus de VN
- Vérifier et maintenir l'état validé du nettoyage des équipements
- Maîtriser les changements pouvant affecter l'efficacité du nettoyage .

II.9. SUIVI « POST » VALIDATION :

Il consiste à établir et mettre en œuvre un programme de suivi et de contrôle afin de maintenir l'état validé du nettoyage des équipements. Plusieurs mesures ont été prises en compte dans le scope du protocole de VN :

1. Surveiller de près la mise en application stricte de chaque SOP établie :

Un changement peut toucher :

- Les équipements : nouvelles fonctionnalités, nouveaux équipements
- Les produits : nouveaux produits

- Les procédés de fabrication : nouvelle étape de fabrication
- Autres : nouvel agent nettoyant, désinfectant ...

L'impact potentiel de tout changement proposé sur la validation du nettoyage devrait être évalué de manière documentée et selon la (les) SOP(s) en vigueur.

Tout changement évalué comme pouvant avoir un impact significatif fera l'objet d'une revalidation du procédé de nettoyage.

Dans les cas étudiés, une pompe de transfert sera achetée pour être installée sur la ligne de production des suppositoires et ovules, les éléments d'évaluation doivent tenir compte au moins des critères suivants:

- La surface de la nouvelle pompe (effet additionnel)
- Le critère d'acceptation d'indométacine ($23.70 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) (effet abaissant).
- La limite de quantification de la méthode d'analyse de l'indométacine validée, (effet quantitatif et/ou de détectabilité)
- Revue d'efficacité des SOPs en vigueur (effet de reproductibilité)
- Evaluation de criticité apportée par la nouvelle pompe (effet du « pire cas »)

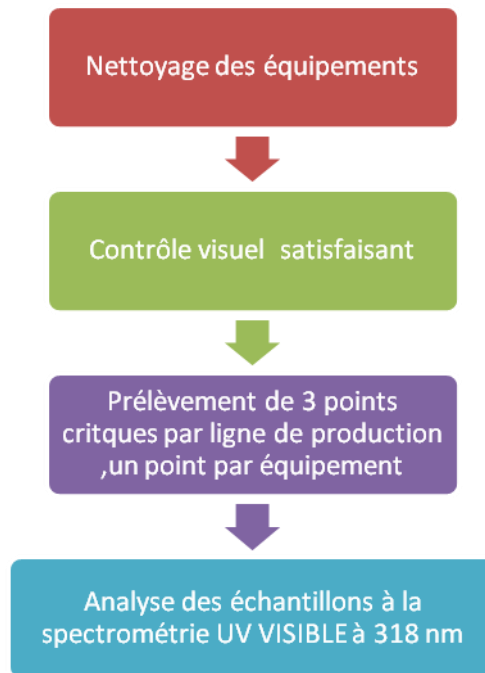
2. Suivi de l'état validé des SOPs :

Il a pour but de vérifier :

- Le spectre d'action des SOP sur les autres produits fabriqués)
- L'applicabilité de la SOP sur les équipements en tenant compte des différents scénarios possibles.

Il serait appuyé par des contrôles après nettoyage des équipements ayant servi à la production des traceurs présélectionnés. Donc nous devons attendre les prochaines fabrications des produits contenant l'indométacine pour les suppositoires/ovules et contenant le kétoprofène pour les équipements de production des formes topiques.

Pendant notre séjour, nous avons l'occasion d'effectuer un suivi « post » validation des équipements ayant servi à la production des suppositoires contenant l'indométacine, le contrôle s'est déroulé comme suit :



Les points de prélèvement étaient :

Tableau 47 : Prélèvements post validation à la recherche de l'INDOMETACINE

Equipement	Points de prélèvement	Méthode de prélèvement
Mélangeur B	Grille de filtration	Rinçage
Broyeur P	Sortie	Ecouvillonnage
Répartisseuse C1	Flexible	Ecouvillonnage

Les résultats sont représentés dans le chapitre suivant.

III. RESULTATS :

Nous avons deux grands types de résultats que nous allons représenter successivement ; les résultats des essais paillasse « validation des méthodes de prélèvements », puis les essais de validation de nettoyage sur les équipements de production .

III-1. Validation des méthodes de prélèvements :

La validation de l'écouvillonnage et du rinçage supplémentaire de l'indométacine avait pour but de développer une méthode de prélèvement efficace capable de prélever 70% et plus d'une quantité collée sur une surface donnée.

Elle était réalisée via une contamination des pièces par 5 concentrations différentes (30% 50% 100% 150% et 200% du critère d'acceptation), ensuite un prélèvement par la méthode préconisée et enfin une analyse dans l'éthanol 96°.

Le calcul est fait suivant la formule : **Rendement (%) = $\frac{\text{Quantité extraite}}{\text{Quantité déposée}} \times 100\%$**

La quantité extraite était déterminée par rapport à une gamme d'étalonnage préparée et donnant lieu à une droite d'étalonnage à laquelle sont rapportés les résultats obtenus.

(annexe 8)

i- Ecouvillonnage :

i.1- RENDEMENT D'EXTRACTION :

a. Extraction de l'indométacine :

Le calcul de la quantité extraite X_e était effectué de la façon suivante :

$$X_e (\mu\text{g}) = \left(\frac{\text{DO échantillon}}{0.0477} + 0.0005 \right) \times V_e$$

Avec - DO échantillon : absorbance de l'échantillon à 318 nm

- V_e : volume de l'éthanol, solvant d'extraction.

Tableau 48 : Résultats détaillés de l' extraction de l'indométacine :

Quantité déposée		Quantité extraite (µg)			Rendement d'extraction (%)			Rendement moyen	Critère d'acceptation	Conformité
en %	En µg	Essai 1	Essai 2	Essai 3	E1	E2	E3			
30	7.12	5.88	5.40	6.20	82.6	83.4	87	84.3	70%	V
50	11.84	10.15	10.29	10.88	85.7	86.9	91.9	88.2		V
100	23.70	20.61	21.78	21.48	86.9	91.9	90.6	89.8		V
150	35.55	34.88	35.16	33.32	98	98.9	93.7	96.8		V
200	47.40	47.54	46.47	47.28	99.6	98	99.7	99.1		V

V : conforme

Tableau 49 : Résultats des rendements d'extraction de l'indométacine:

Concentration	Rendement d'extraction	Coefficient de variation	Critère d'acceptation	Rendement moyen d'extraction	Critère D'acceptation	Conformite
C1	84.3 %	0.039 %	< 10%	91.6 %	>70%	CONFORME
C 2	88.2 %	0.018%				
C3	89.8 %	0.0098%				
C4	96.8 %	0.028 %				
C5	99.1 %	0.04 %				

b. Extraction du kétoprofène :

Les résultats d'extraction sont rapportés à la courbe d'étalonnage préétablie (ANNEXE9)

L'équation de la courbe est sous forme ; l'aire de pic $y= a. X_e$

Le calcul de la quantité extraite X_e était effectué de la façon suivante :

$$X_e (\mu\text{g}) = \left(\frac{\text{Aire de pic échantillon}}{a} \right) \times V_e$$

Avec - Aire de pic échantillon : surface de pic de l'échantillon

Tableau 50 : Résultats détaillés de l'extraction du kétoprofène:

Quantité déposée		Quantité extraite (µg)			Rendement d'extraction			Rendement moyen	Critère d'acceptation	Conformité
en %	En µg	Essai 1	Essai 2	Essai 3	E1	E2	E3			
30	8.94	7.60	8.23	7.40	85	92	82.8	86.6	70%	V
50	14.9	14.83	13.7	13.77	99.5	88.4	92.4	93.4		V
100	29.79	28.03	28.93	27.2	94.1	97.1	91.3	94.2		V
150	44.7	40.24	41.81	40.42	84.9	88.2	85.3	86.1		V
200	59.6	54.65	58.06	56.62	91.7	97.4	95	94.7		V

Tableau 51: Résultats des rendements d'extraction du KETOPROFENE:

Concentration	Rendement d'extraction (%)	Coefficient de variation %	Critère d'acceptation	Rendement moyen d'extraction	Critère D'acceptation	Conformite
C1	86.6	0.024	< 10%	91 %	>70%	CONFORME
C 2	93.4	0.013				
C3	94.2	0.017				
C4	86.1	0.024				
C5	94.7	0.020				

i.2- RENDEMENT DE PRELEVEMENT :

a- Ecouvillonnage de l'INDOMETACINE :

Tableau 52 : Résultats de la validation prélèvement de l'indométacine

SUPPORT DE PRELEVEMENT	Quantité déposée		Quantité extraite (µg)			Rendement d'extraction %			Rendement moyen %	Critère d'acceptation	Conformité
	en %	En µg	Essai 1	Essai 2	Essai 3	E1	E2	E3			
NT PLAQUE INOX	30	7.12	6.04	6.67	6.44	84.8	93.7	90.4	89.6	>70%	V
	50	11.84	11.7	11.44	11.37	98.8	96.3	96	97		V
	100	23.70	20.47	21.25	22.75	86.4	89.6	95.9	90.6		V
	150	35.55	34.08	33.4	35	95.9	93.9	98.4	96		V
	200	47.40	45.83	44.6	46.75	96.7	94	98.6	96.4		V
E INOX CYLINDR	30	7.12	6.07	6.12	6.44	85.2	85.9	90.4	87.2	>70%	V
	50	11.84	11.6	10.21	11.37	97.9	86.2	96	93.4		V
	100	23.70	19.52	20.61	22.75	82.4	86.9	95.9	88.4		V
	150	35.55	33.7	34.36	35	94.8	96.6	97	96.1		V
	200	47.40	44.52	43.6	46.75	93.9	92	94.3	93.4		V
UE PLAQUE PLASTIQ	30	7.12	6.17	6.02	6.40	86.6	84.5	89.9	87	>70%	V
	50	11.84	10.32	10.13	10.96	87	85.5	92.6	88.4		V
	100	23.70	20.7	19.85	20.56	87.3	83.7	86.7	85.9		V
	150	35.55	33.08	33.4	33.8	93	93.9	95	93.9		V
	200	47.40	42.28	43.25	43.4	89.2	91.2	91.6	90.6		V
E PLASTIQ CYLINDR	30	7.12	6.06	6.2	6.11	85.1	87	85.8	85.9	>70%	V
	50	11.84	9.54	10	9.65	80.6	84.5	81.5	82.2		V
	100	23.70	19.76	19.06	19.71	83.5	80.4	83.2	82.4		V
	150	35.55	29.43	30.94	31.96	82.8	87	89.9	86.6		V
	200	47.40	40.9	39.62	39.53	86.3	83.6	83.4	84.4		V

Tableau 53 : Rendements moyens d'écouvillonnage d'indométacine :

SUPPORT DE PRELEVEMENT	CONCENTRATIO N EN %	RENDEMENT MOYEN	COEFFICIENT DE VARIATION %	CA	RENDEMENT MOYEN D'EXTRACTION	CA	CONFORMITE
PLAQUE INOX	30	89.6	0.023	<10%	93.9%	>70%	V
	50	97	0.016				
	100	90.6	0.017				
	150	96	0.011				
	200	96.4	0.011				
CYLINDR E INOX	30	87.2	0.025	<10%	91.7%	>70%	V
	50	93.4	0.007				
	100	88.4	0.020				
	150	96.1	0.023				
	200	93.4	0.009				
PLAQUE PLASTIQUE	30	87	0.012	<10%	89.2 %	>70%	V
	50	88.4	0.004				
	100	85.9	0.018				
	150	93.9	0.026				
	200	90.6	0.008				
CYLINDRE PLASTIQUE	30	85.9	0.009	<10%	84.3%	>70%	V
	50	82.2	0.012				
	100	82.4	0.011				
	150	86.6	0.014				
	200	84.4	0.000007				

b-Ecouvillonnage de la KETOPROFENE :

Tableau 54 : Résultats de la validation de prélèvement du ketoprofene

SUPPORT DE PRELEVEMENT	Quantité déposée		Quantité extraite (µg)			Rendement De prélèvement %			Rendement moyen %	Critère d'acceptation	Conformité
	en %	En µg	Essai 1	Essai 2	Essai 3	E1	E2	E3			
PLAQUE INOX	30	8.94	7.37	7.98	8.17	93.6	91.6	98.3	94.5	>70%	V
	50	14.9	13.33	14.8	14.09	91.9	87.8	94.2	91.3		V
	100	29.79	25.05	24.64	25.13	95	94.5	96.7	95.4		V
	150	44.7	38.52	38.47	38.84	98.4	96.5	94.6	96.5		V
	200	59.6	54.39	51.43	54.26	94.8	89	95.3	93		V
CYLINDRE INOX	30	8.94	7.58	8.45	8.47	84.8	94.5	94.7	91.33	>70%	V
	50	14.9	13.59	12.85	14.19	91.2	86.2	95.2	90.9		V
	100	29.79	26.79	25.69	26.57	89.9	86	89.2	88.4		V
	150	44.7	41.10	41.58	41.28	91.9	93	92.3	92.4		V
	200	59.6	53.64	52.87	49.56	90	88.7	83.1	87.3		V
PLAQUE PLASTIQUE	30	8.94	8.37	8.19	8.79	82.4	89.3	91.4	87.7	>70%	V
	50	14.9	13.70	13.09	14.03	89.5	99.3	94.6	94.5		V
	100	29.79	28.32	28.14	28.80	84	82.7	84.3	83.7		V
	150	44.7	43.97	43.16	42.29	86.2	86	86.9	86.4		V
	200	59.6	56.50	53.08	56.81	91.3	86.3	91	89.5		V
CYLINDRE PLASTIQUE	30	8.94	8.54	7.59	7.6	95.5	84.9	85	88.5	>70%	V
	50	14.9	12.3	12.73	13.73	82.5	85.4	92.1	86.6		V
	100	29.79	26.22	27.60	28.56	88	92.6	95.9	92.2		V
	150	44.7	36.11	36.53	36.40	80.8	81.7	81.4	81.3		V
	200	59.6	51.44	49.64	49.70	86.3	83.3	83.4	84.3		V

Tableau 55 : Rendements moyens d'écouvillonnage de ketoprofene :

SUPPORT DE PRELEVEMENT	CONCENTRATION EN %	RENDEMENT MOYEN	COEFFICIENT DE VARIATION%	CA	RENDEMENT MOYEN D'EXTRACTION	CA	CONFORMITE
PLAQUE INOX	30	94.5	0.002	<10%	94%	>70%	V
	50	91.3	0.014				V
	100	95.4	0.007				V
	150	96.5	0.013				V
	200	93	0.005				V
CYLINDRE INOX	30	91.33	0.007	<10%	90%	>70%	V
	50	90.9	0.005				V
	100	88.4	0.008				V
	150	92.4	0.012				V
	200	87.3	0.015				V
PLAQUE PLASTIQUE	30	87.7	0.0017	<10%	88%	>70%	V
	50	94.5	0.036				V
	100	83.7	0.024				V
	150	86.4	0.009				V
	200	89.5	0.008				V
CYLINDRE PLASTIQUE	30	88.5	0.010	<10%	86.6%	>70%	V
	50	86.6	0				V
	100	92.2	0.032				V
	150	81.3	0.030				V
	200	84.3	0.013				V

ii- Rinçage supplémentaire :

ii.1- Rendement de prélèvement :

a . Prélèvement de l'Indometacine

Tableau 56 : Résultats détaillés de la validation de rinçage de l'indométacine :

SUPPORT DE PRELEVEMENT NT	Quantité déposée		Quantité extraite (µg)			Rendement d'extraction%			Rendement moyen%	Critère d'acceptation	Conformité
	en %	En µg	Essai 1	Essai 2	Essai 3	E1	E2	E3			
Emulseur	30	7.12	6.04	6.15	6.54	84.8	86.4	91.8	87.7	>70%	Conforme
	50	11.84	10.69	10.39	11.29	90.3	87.7	95.3	91.1		Conforme
	100	23.70	23.17	22.11	22.14	97.8	93.3	93.4	94.8		Conforme
	150	35.55	29.11	30.11	30.15	81.9	84.7	84.8	83.8		Conforme
	200	47.40	40.34	40.8	40.43	85.1	86	85.3	85.5		Conforme

Tableau 57 : Rendements de prélèvements par rinçage de l'indométacine:

SUPPORT DE PRELEVEMENT	CONCENTRATION EN %	RENDEMENT MOYEN %	COEFFICIENT DE VARIATION %	CA	RENDEMENT MOYEN D'EXTRACTION	C.A	CONFORMITE
Emulseur	30	87.7	0.005	<10%	88.6%	>70%	Conforme
	50	91.1	0.009				Conforme
	100	94.8	0.014				Conforme
	150	83.8	0.027				Conforme
	200	85.5	0.017				Conforme

b- Prélèvement du Kétoprofène :

Tableau 58 : Résultats détaillés des rendements de rinçage du KETOPROFENE:

SUPPORT DE PRELEVEMENT	Quantité déposée		Quantité extraite (µg)			Rendement d'extraction %			Rendement moyen %	Critère d'acceptation	Conformité
	en %	En µg	Essai 1	Essai 2	Essai 3	E1	E2	E3			
Injecteur	30	8.94	8.48	7.44	7.86	94.8	83.2	87.9	88.6	>70%	V
	50	14.9	13.34	13.01	13.28	89.5	87.3	89.1	88.6		V
	100	29.79	26.73	26.1	24.78	89.7	87.6	83.2	86.8		V
	150	44.7	38.75	38.70	39.49	86.7	86.6	88.3	87.2		V
	200	59.6	52.3	51.40	51.73	87.7	86.2	86.8	86.9		V

Tableau 59 : Rendements de prélèvements par rinçage du Ketoprofène:

SUPPORT DE PRELEVEMENT	CONCENTRATION EN %	RENDEMENT MOYEN	COEFFICIENT DE VARIATION %	CA	RENDEMENT MOYEN D'EXTRACTIO N	CA	CONFORMITE
Injecteur	30	88.6	0.006	<10%	87.6%	>70%	V
	50	88.6	0.006				V
	100	86.8	0.004				V
	150	87.2	0.002				V
	200	86.9	0.004				V

ii.2- validation de l'élimination des traces de l'éthanol 96

Tableau 60 : validation de l'élimination des traces de l'éthanol 96° :

Essais	Quantité résiduelle	Limite acceptable	Conformité
E1	23.7 ppm	5000 ppm	Conforme
E2	35.7 ppm		Conforme
E3	9.3 ppm		Conforme

Conclusion :

Les rendements moyens de prélèvements sont des éléments importants du moment qu'ils seront utilisés comme facteurs lors du calcul de la quantité extraite sur les pièces des équipements de production et ce selon le type de la surface.

Tableau 61 : Taux de recouvrement par surface et par traceur :

SUPPORT DE PRELEVEMENT		INDOMETACINE	KETOPROFENE
ECOUVILLONNAGE	PLAQUE INOX	93.9%	94%
	CYLINDRE INOX	91.7%	90%
	PLAQUE PLASTIQUE	89.2%	88%
	FLEXIBLE	84.3%	86.6%
RINCAGE		88.6%	87.6%

III.2. Validation des procédés de nettoyage :

Dans l'unité de production des formes pâteuses, les prélèvements de la validation des procédés de nettoyage ont concerné les équipements de production suivants :

Validation	Equipements
Nettoyage des équipements pour suppositoires et ovules	1/ Broyeur P + Flexible F1 2/ Cuve Mélange B 3/ Machines A Répartition C1 Et C2
Nettoyage des équipements pour pommades, crèmes et gels	1/ Broyeur P + Flexible F2 2/ Cuve Mélange U 3/ Machine A Répartition K 4/ Pompe de Transfert + 2 Flexibles 5/ 2 Futs de Stockage 6/ Agitateur I (Dédié)

4. Validation de nettoyage proprement dite :

Trois essais de validation de nettoyage ont eu lieu avec chacun des prélèvements microbiologiques, des prélèvements chimiques à la recherche des traces de détergent / désinfectant et du traceur.

Les résultats sont les suivants :

A. Équipements pour suppositoires et ovules :

a- Résultats des prélèvements effectués sur le Broyeur homogénéisateur P

Tableau 62 : Résultats des prélèvements effectués sur le Broyeur homogénéisateur P :

Analyses	Points de prélèvements	Essai1	Essai2	Essai 3	Critere acceptable	Conformité
Traces Indométacine $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Paroi	0.029	0.066	< LQ	23.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Conforme
	Broyeur	0.094	0.082	0.07		Conforme
	Sortie	0.77	0.16	0.06		Conforme
	Flexible	2.6	2	0.49		Conforme
Traces detergent	Derniers eaux de rinçage	<1PPM	< 1PPM	<1PPM	< 1PPM	Conforme
Contamination microbienne UFC/25cm ²	Paroi	1	0	2	50 UFC/25cm ²	Conforme
	Broyeur	0	0	0		Conforme
	Sortie	0	0	0		Conforme
	Flexible	0	0	0		Conforme

b- Résultats des prélèvements effectués sur la Cuve fondoir B

Tableau 63 : Résultats des prélèvements effectués sur la Cuve fondoir B :

Analyses	Points prélèvements	Essai 1	Essai2	Essai 3	C A	Conformité
Traces Indométacine $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Couvercle	0.02 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.03	< LQ	23.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Conforme
	Paroi	0.024 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.06	0.029		Conforme
	Racleur	0.016 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.03	0.045		Conforme
	Emulseur+ sortie	0.21 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.15	0.34		Conforme
	Vanne	0.14 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.056	< LQ		Conforme
	Grille de filtration	0.27 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.34	0.1		Conforme
Traces detergent A	Derniers eaux de rinçage	< 1PPM	<1PPM	<1PPM	< 1PPM	Conforme
Contamination microbienne	Couvercle	1UFC/25cm ²	0	2	50UFC/25cm ² 100 UFC/ ml	Conforme
	Racleur	0UFC/25cm ²	0	0		Conforme
	Emulseur + sortie	0 UFC/ml	0	0		Conforme
	Grille filtration	21 UFC/ml	0	0		Conforme

c- Résultats des prélèvements effectués sur la Répartisseuse C

Tableau 64 : Résultats des prélèvements effectués sur la Répartisseuse C :

Analyses	Points prélèvements	Essai 1	Essai2	Essai 3	C A	Conformité
Traces Indométacine $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Paroi	0.067 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.026	< LQ	23.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Conforme
	Agitateur	0.069 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.07	<LQ		Conforme
	Sortie	0.60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.021	0.03		Conforme
	Flexible	0.69 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.066	0.02		Conforme
	Doseur +	0.58 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.88	0.66		Conforme
Traces détergent	Derniers eaux de rinçage	< 1PPM	<1PPM	<1PPM	< 1PPM	Conforme
Contamination microbienne UFC/25cm ²	Paroi	0UFC/ boîte	0	0	50 UFC/25cm ²	Conforme
	Agitateur	0	0	0		Conforme
	Flexible	<1UFC/25cm ²	0	0		Conforme
	Doseur + chambre	0	0	0		Conforme

d- Résultats du contrôle postvalidation

Tableau 65 : Résultats du contrôle postvalidation :

Il s'agit d'un contrôle de l'état validé de la SOP via la recherche de l'indométacine dans les zones critiques des équipements de la ligne de production des suppositoires et ovules.

Equipments	Points prélèvements	QUANTITE RESIDUELLE	CRITERE D'ACCEPTATION	Conformité
Cuve de B	GRILLE DE FILTRATION	2.89 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	23.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Conforme
Répartisseuse C1	FLEXIBLE	0.38 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$		Conforme
Broyeur P	SORTIE	0.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$		Conforme

B. Equipements pour pommades, crèmes et gels :**a- Résultats des prélèvements effectués sur la Cuve de mélange U****Tableau 66 : Résultats des prélèvements effectués sur la Cuve de mélange U :**

Points prélèvements	Essai 1			Essai2			Essai 3			Limite acceptable	Conformité
TRACES DU PRODUIT PRECEDENT :											
	KETO µg/cm2	MP µg/cm2	PP µg/cm2	KETO µg/cm2	MP µg/cm2	PP µg/cm2	KETO µg/cm2	MP µg/cm2	PP µg/cm2	KETOPROFENE 29.79 µg/cm2	Conforme mais présence de conservateurs
COUVERCLE	< LQ			< LQ			< LQ				
RACLEUR	0,27	0,03		0,027	0,028		< LQ				
AGITATEUR	0,05			< LQ			0,16				
EMULSEUR	0,008			0,006			<LQ				
SORTIE	0,016			0,034			0,019				
VANNE	0,036	0,042	0,029	0,13	0,036	0,056	0,137	0,017			
TRACES DU DETERGENT :											
Deniers eaux de rinçage	< 1PPM			<1PPM			<1PPM			< 1PPM	Conforme
CONTAMINATION MICROBIENNE :											
COUVERCLE	0UFC/ boîte			0			4			50 UFC/BOITE	V
Agitateur	0UFC/ boîte			0			0			50 UFC/BOITE	V
EMULSEUR	0 UFC/25cm2			0			0			50 UFC/25cm2	V
SORTIE	2 UFC/25cm2			0			0			50 UFC/25cm2	V
VANNE	0 UFC/25cm2			0			1			50 UFC/25cm2	V

MP : METHYLPARAHYDROXYBENZOATE DE SODIUM

PP : PROPYLPARAHYDROXYBENZOATE DE SODIUM

b- Résultats des prélèvements effectués sur Pompe de transfert**Tableau 67 : Résultats des prélèvements effectués sur Pompe de transfert :**

Points prélèvements	Essai 1			Essai2			Essai 3			LIMITE ACCEPTABLE	Conformité
TRACES DU PRODUIT PRECEDENT :											
	KETO µg/cm2	MP µg/cm2	PP µg/cm2	KETO µg/cm2	MP µg/cm2	PP µg/cm2	KETO µg/cm2	MP µg/cm2	PP µg/cm2	KETOPROFENE 29.79 µg/cm2	Conforme mais présence de conservateurs
Cylindre entrée	0.012			< LQ			0.043				
Pièces internes	0.32	0.09	0.046	0.069	0.061	0.082	0.065				
Partie fixe	0.23	0.050	0.029	0.14	0.045		0.15	0.018	0.002		
Vanne sortie	0.27			0.87			0.31				
Flexible	0.39	0.75	0.48	0.25	0.65	0.46	1	0.34	0.093		
TRACES DU DETERGENT :											
Deniers eaux de rinçage	< 1PPM			<1PPM			<1PPM			< 1PPM	Conforme
CONTAMINATION MICROBIENNE :											
Cylindre entrée	1 UFC/ 25cm2			0			0			50 UFC/25cm2	V
Pièces internes	0 UFC/ 25cm2			0			0			50 UFC/25cm2	V
Partie fixe	0 UFC/25cm2			0			0			50 UFC/25cm2	V
Vanne sortie	0 UFC/25cm2			0			0			50 UFC/25cm2	V
Flexible	1 UFC/25cm2			0			0			50 FC/25cm 2	V

c- Résultats des prélèvements effectués sur la Répartisseuse K**Tableau 68 : Résultats des prélèvements effectués sur la Répartisseuse K :**

Points prélèvements	Essai 1			Essai2			Essai 3			LIMITE ACCEPTABLE	Conformité
TRACES DU PRODUIT PRECEDENT :											
	KETO µg/cm2	MP µg/cm2	PP µg/cm2	KETO µg/cm2	MP µg/cm2	PP µg/cm2	KETO µg/cm2	MP µg/cm2	PP µg/cm2	KETOPROFENE 29.79 µg/cm2	Conforme mais présence de conservateurs
PAROI	0.016			< LQ			< LQ				
AGITATEUR	0.08	0.02		0.014	0,03		< LQ				
SORTIE TREMIE	0.13			0.068			0.083				
POMPE	0.16	0.06	0.03	0.018	0.055	0.041	2.4	0.42	0.068		
SORTIE POMPE	1.32	1.43	0.8	0.65	1.36	0.56	1.24	0.06	0.012		
SYSTEME D'INJECTION	0.92	0.49	0.3	0.83	0.39	0.21	0.062				
INJECTEUR	0.096			<LQ			0.56				
TRACES DU DETERGENT :											
Deniers eaux de rinçage	< 1PPM			<1PPM			<1PPM			< 1PPM	Conforme
CONTAMINATION MICROBIENNE :											
PAROI	6UFC/ 25cm2			0			0			50 UFC/25cm2	V
AGITATEUR	0UFC/ 25cm2			0			0			50 UFC/25cm2	V
POMPE	0 UFC/25cm2			0			0			50 UFC/25cm2	V
INJECTEUR	0 UFC/25cm2			0			0			50 UFC/25cm2	V

d- Résultats des prélèvements effectués sur les FUTS DE STOCKAGE

Tableau 69 : Résultats des prélèvements effectués sur les FUTS DE STOCKAGE :

Pendant notre séjour, la pompe de transfert a été utilisée pour permettre la production en ligne continue en faisant passer le produit du mélangeur vers la trémie de la machine à répartition. Elle a donc remplacé le besoin de stocker dans les fûts avec les risques qui y sont associés. Ainsi les fûts de stockage n'ont pas fait l'objet de prélèvements à la recherche du kétoprofène.

Analyses	Points prélèvements	Essai 1	Essai2	Essai 3	C A	Conformité
Traces détergent	Deniers eaux de rinçage	< 1PPM	<1PPM	<1PPM	< 1PPM	Conforme
Contamination microbienne	Paroi	2UFC/ boîte	0	0	50 UFC/boite 50 UFC/25cm2	V
	Fond	0UFC/ boîte	0	0		V
	Soudure	0 UFC/25cm2	0	0		V

e- Résultats des prélèvements effectués sur l'Agitateur I dédié

Tableau 70 : Résultats des prélèvements effectués sur l'Agitateur I dédié :

C'est un équipement dédié à un seul produit, et a fait l'objet d'une recherche microbiologique et une recherche des traces de détergent.

Analyses	Points prélèvements	Essai 1	Essai2	Essai 3	C A	Conformité
Traces détergent	Deniers eaux de rinçage	< 1PPM	<1PPM	<1PPM	< 1PPM	Conforme
Contamination microbienne	Emulseur	0UFC/ ml	0	0	100UFC/ml	Conforme

5. Résultats des essais de validation du temps de stockage

La validation du temps de stockage (HD= Holding Time) des équipements a concerné les équipements de production des formes pâteuses les plus critiques, dont la configuration montre une possibilité potentielle de développement de contamination microbienne, particulière ou autre.

Il s'agissait de prélèvements microbiologiques après 3 jours de stockage de ces équipements dans les conditions requises.

Tableau 71 : Résultats microbiologiques de la validation du temps de stockage :

Équipement	Points de prélèvements	Résultat	Limite acceptable	Conformité
Cuve B	Couvercle	0 UFC/25 cm ²	50 UFC/25 cm ² 50 UFC/25 cm ² 100UFC/ml	Conforme
	Agitateur	0 UFC /25 cm ²		Conforme
	Emulseur + vanne	16 UFC/ml		Conforme
Répartisseuse C1	Trémie	0 UFC /25 cm ²		Conforme
	Doseur	0UFC /25 cm ²		Conforme
	Flexible	0UFC /25 cm ²		Conforme
Répartisseuse K	Trémie	0UFC /25 cm ²		Conforme
	Pompe	0UFC /25 cm ²		Conforme
	Système d'injection	1UFC /25 cm ²		Conforme

6. Vérification de l'efficacité des nettoyages intra-compagne:

Il s'agissait de prélever les premiers échantillons produits le 5^{ème} et dernier jours d'une campagne de production (suppositoires, pommades). Ces échantillons ont fait l'objet d'une analyse microbiologique.

a- Résultats microbiologiques pour les Suppositoires / ovules

Tableau 72 : Résultats microbiologiques pour les Suppositoires / ovules :

Produit N° lot	Résultats	Limites acceptables	Conformité
Suppositoire X	< 10 UFC/g	Bactéries < 5.10 ³ UFC/g	Conforme
	< 10 UFC/g	Champignons < 5.10 ² UFC/g	Conforme
	Absence /g	E .coli : absence /g	Conforme
Suppositoire X	< 10 UFC/g	Bactéries < 5.10 ³ UFC/g	Conforme
	< 10 UFC/g	Champignons < 5.10 ² UFC/g	Conforme
	Absence /g	E .coli : absence /g	Conforme
Suppositoire X	< 10 UFC/g	Bactéries < 5.10 ³ UFC/g	Conforme
	< 10 UFC/g	Champignons < 5.10 ² UFC/g	Conforme
	Absence /g	E .coli : absence /g	Conforme

b- Résultats microbiologiques pour les Pommades, crèmes et gels

Tableau 73 : Résultats microbiologiques pour les Pommades, crèmes et gels :

Produit N° lot	Résultats	Limites acceptables	Conformité
Pommade Y	< 10 UFC/g	Germes aérobies viables totaux < 5.10 ² UFC/g	Conforme
	ABSENCE /g	Pseudomonas aeruginosa Absence /g	Conforme
	ABSENCE /g	Staphylococcus aureus absence /g	Conforme
Pommade Y	< 10 UFC/g	Germes aérobies viables totaux < 5.10 ² UFC/g	Conforme
	ABSENCE /g	Pseudomonas aeruginosa Absence /g	Conforme
	ABSENCE /g	Staphylococcus aureus absence /g	Conforme
Pommade Y	< 10 UFC/g	Germes aérobies viables totaux < 5.10 ² UFC/g	Conforme
	ABSENCE /g	Pseudomonas aeruginosa Absence /g	Conforme
	ABSENCE /g	Staphylococcus aureus absence /g	Conforme

c- Résultats des essais de validation de séchage à l'éthanol 70

Tableau 74 : Résultats des essais de validation de séchage à l'éthanol 70°:

Essais	Quantité résiduelle /100cm ²	Limite acceptable	Conformité
ESSAI 1	1485 ppm	5000 ppm	Conforme
ESSAI 2	1387 ppm		Conforme
ESSAI 3	606 ppm		Conforme

IV. DISCUSSION :

Durant 8 mois, nous avons travaillé sur un sujet qui nous a beaucoup passionné, la validation de nettoyage (VN), partie intégrante des BPF exigée dans le cadre de la prévention de la contamination croisée. Peu ou pas estimée auparavant, la VN est désormais considérée comme un moyen ultime pour éviter les accidents de contamination croisée. De tels incidents peuvent entraîner des rappels de lot avec un impact direct sur la sécurité du patient d'une part et sur le business de la firme pharmaceutique d'autre part, en mettant en cause son image de marque et sa réputation.

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

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

Cet environnement nécessite les éléments suivants :

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

Une fois cet environnement est prêt, les essais de VN proprement dits ont pu avoir lieu. Nous avons adopté une approche scientifique basée sur l'évaluation de risque pour

sélectionner les équipements et produits « pire cas ». L'adoption de l'approche matricielle est la mesure idéale lorsqu'il s'agit d'équipements destinés à la production de plusieurs produits.

- Selon des critères de design, procédé de nettoyage et difficulté de nettoyage, nous avons pu sélectionner les équipements « pires cas » pour les 2 ateliers de production.

- Selon des critères de solubilité, de toxicité, d'effets indésirables, d'effet notoire pour les excipients nous avons pu sélectionner les produits « pire cas » :

Validation de nettoyage des équipements pour formes pâteuses		
Procédures de nettoyages à valider concernent les :	Equipements pour Suppositoires et ovules - Fondeur B - Répartisseuse C1 - Broyeur P	Equipements pour Pommades, crèmes et gels - Mélangeur U - Répartisseuse K - Pompe de transfert P
Le produit « pire cas »	Indométacine	Kétoprofène

Nous avons ensuite établi les limites acceptables de la contamination en microorganismes, en agent de nettoyage et en principe actif. Cette dernière était calculée en tenant compte de la pharmacologie (dose thérapeutique, voie et fréquence d'administration)

Contaminants	Microorganismes	Détergent	Indométacine	Kétoprofène
Limites acceptables	50 UFC/25 cm ² 100 UFC/ml	1 ppm	23.70 µg/cm ²	29.79 µg/cm ²

La recherche de la contamination croisée a nécessité des méthodes d'analyses spécifiques et sensibles pour détecter les résidus des traceurs restants sur l'équipement. Ainsi deux méthodes analytiques ont été validées une pour chaque traceur :

Traceur	Méthode d'analyse validée	Limite de quantification
INDOMETACINE	SPECTROMETRIE UV VISIBLE	0.32 µg/ml
KETOPROFENE	HPLC	0.2 µg/ml

L'étape suivante était la validation des méthodes de prélèvements utilisées pour extraire les traces des équipements. Cette étude avait pour but la détermination du taux de recouvrement de chaque méthode de prélèvement (écouvillonnage, rinçage) sur chaque type de surface (inox, PLASTIQUE) dont on a tenu compte dans la quantification des traces retrouvées dans les échantillons prélevés.

Deux méthodes de prélèvements sont utilisées :

1- L'écouvillonnage à l'aide d'un écouvillon :

Cette méthode directe de prélèvement consiste à prélever à l'aide d'un écouvillon humidifié au solvant de prélèvement (l'éthanol 96°) afin d'extraire les traces collées aux surfaces des équipements.

La validation de cette méthode avait besoin de deux études :

a- La validation de la méthode d'extraction :

Elle avait pour but de développer une méthode d'extraction (volume du solvant d'extraction, temps d'agitation et temps de contact écouvillon- solution d'extraction) qui donne le meilleur rendement.

Le résultat de cette étude (TABLEAU 48, 49, 50 et 51) affirme que la méthode d'extraction permet à l'écouvillon de délivrer plus de 90% de la quantité qu'il retient, ce résultat répond à nos attentes quoique un rendement optimal doit être proche de 100%.

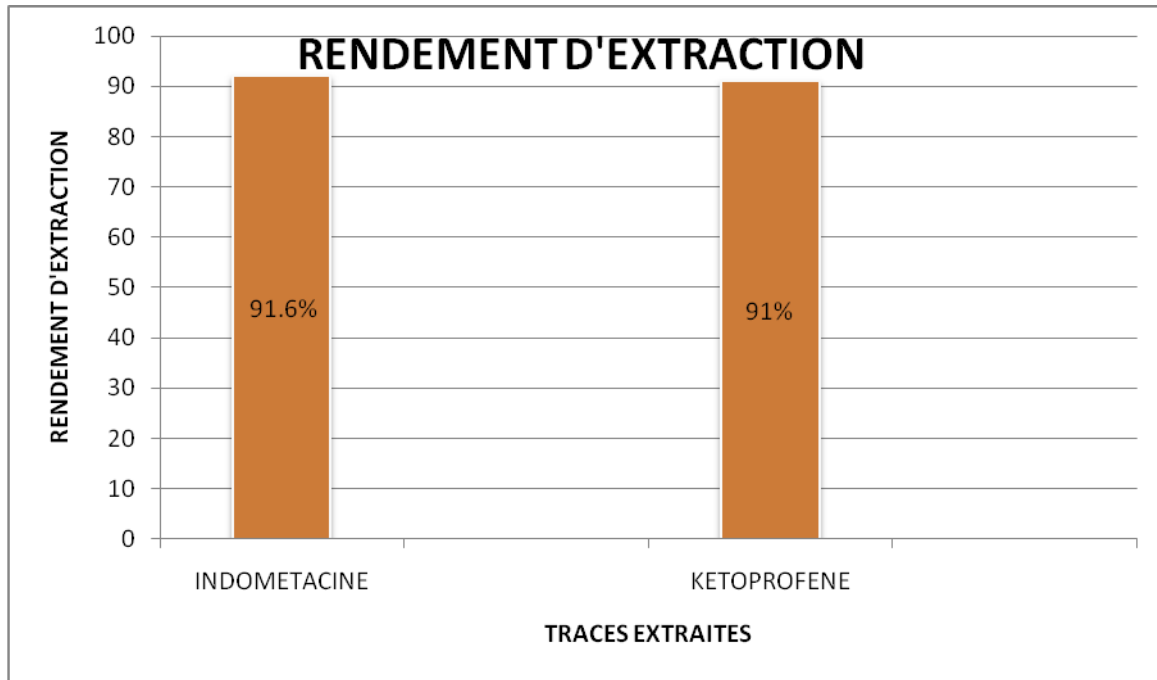


Figure 32 : Résultats du rendement d'extraction

Ainsi nous pouvons dire que quand on ne trouve pas de traces dans la solution d'extraction, nous n'allons pas se douter de la présence des traces retenues par le tissu de l'écouvillon à cause d'une méthode d'extraction inefficace, mais nous serons sûrs que l'échantillon ne contient pas de traces.

b- La validation de la méthode de prélèvement:

Elle a pour objectif de prouver que la méthode de prélèvement (solvant et technique de prélèvement) permet à l'écouvillon de prélever plus de 70% de la quantité de traces étalée sur la surface prélevée. Ainsi nous pourrions garantir l'extraction d'au moins 70 % de résidu du traceur sur l'équipement prélevé.

La détermination du taux de recouvrement a permis à la fois de :

- Prouver l'efficacité des méthodes de prélèvements développées
- Déterminer le rendement de prélèvement par type de surface, un paramètre dont on tiendra compte dans le calcul des quantités de traces recueillies.

Les résultats de la validation de l'écouvillonnage (Tableaux 52,53,54 ,55) montrent que :

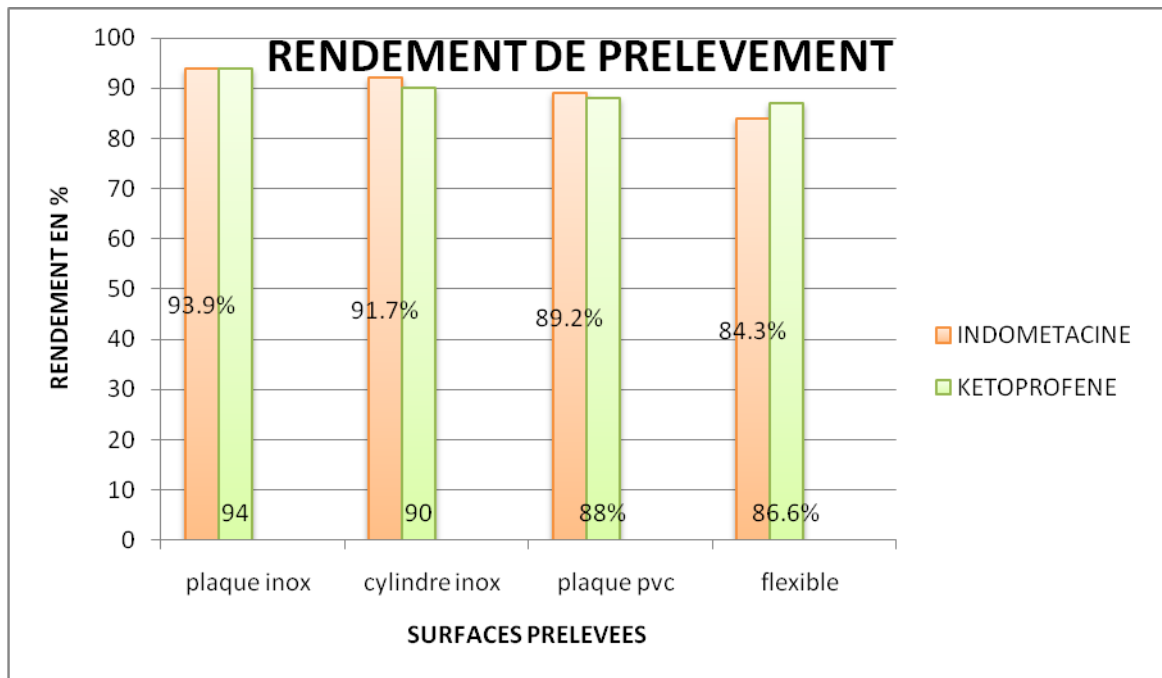


Figure 33 : Résultats des rendements d'écouvillonnage

- L'écouvillonnage des surfaces inox, PLASTIQUE, planes et cylindriques, est efficace et permet de récupérer plus de 80% de la quantité résiduelle sur les surfaces prélevées.

- Pour chacun des traceurs, le prélèvement des surfaces planes est meilleur que celui des surfaces cylindriques, et le prélèvement sur des surfaces inox donne un rendement plus grand que celui des surfaces en plastique ;

➔ Ceci nous donne une idée préalable sur la criticité des surfaces des équipements de la production. Les surfaces les plus susceptibles à garder les traces sont les surfaces cylindriques (vannes) et encore les surfaces en PLASTIQUE (racleurs et flexibles). Le nettoyage de ces surfaces devrait être plus poussé.

2- Le rinçage supplémentaire :

C'est une 2^{ème} méthode de prélèvement qui concerne les surfaces inaccessibles aux écouvillons. Ce rinçage se fait à l'aide d'un volume donné d'un solvant de prélèvement (éthanol 96°) appliqué par pulvérisation ou trempage.

Les pièces sur lesquelles nous avons validé les méthodes de rinçage sont des pièces « pire cas » qui donnent le rendement le plus bas. Nous avons estimé que si nous arrivons à développer une méthode de rinçage efficace pour extraire les traces des pièces difficiles, cette méthode serait plus efficace sur des surfaces planes faciles.

Dans ce contexte, les résultats de la validation du rinçage (tableaux 56, 57,58 et 59) montrent que la méthode de pulvérisation de la pièce « émulseur » pour extraire l'indométacine et par trempage de la pièce « injecteur » pour extraire le kétoprofène sont efficaces à prélever plus que 80% de la quantité résiduelle réellement existantes sur les surfaces.

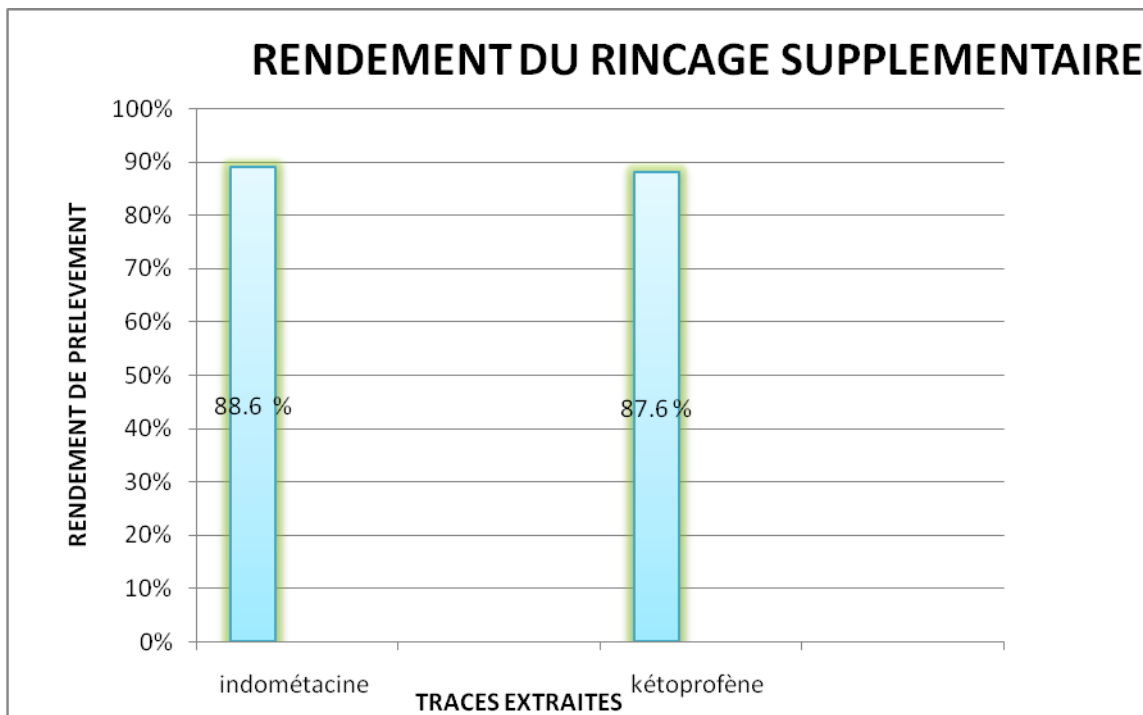


Figure 34 : Résultats des rendements de rinçage supplémentaire

Une méthode efficace certes, mais dont le rendement est inférieur à celui obtenu avec l'écouvillonnage d'où le rôle de la force physique en plus de la force chimique du solvant de prélèvement.

Les méthodes de rinçage validées utilisent l'éthanol 96° comme solvant de prélèvement. Ce solvant sera appliqué sur les surfaces des équipements à prélever, puis rincé à l'eau purifiée pour rétablir leur état de propreté.

Nous avons effectué des essais afin de s'assurer que ce dernier rinçage est capable d'éliminer les traces du solvant de prélèvement. Les résultats obtenus (TABLEAU 60) montrent que le rinçage à l'eau purifiée préconisée arrive à débarrasser les pièces prélevées à l'éthanol 96° des restes de ce dernier à des niveaux beaucoup plus bas que la limite acceptée par la pharmacopée européenne qui est de 5000 ppm ^[22].

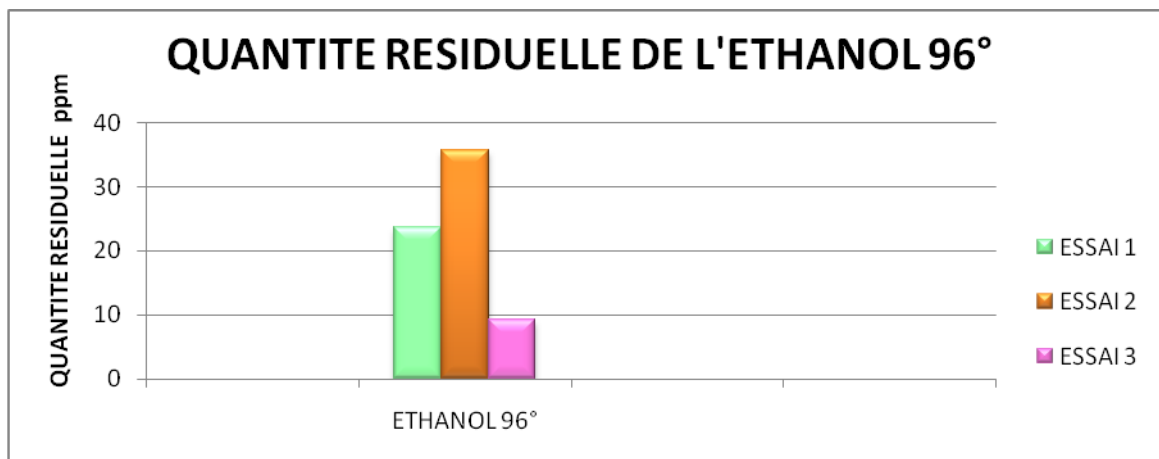


Figure 35 : Elimination du solvant de prélèvement

Nous pouvons ainsi dire que nous avons pu valider des méthodes d'écouvillonnage et de rinçage capables de prélever les traces des principes actifs collées aux différentes surfaces des équipements de production des formes pâteuses. Une fois ce stade atteint les essais de VN ont pu avoir lieu .

Ces essais ont concerné plusieurs domaines :

1- La validation des procédés de nettoyage :

Elle a consisté à effectuer des prélèvements sur les équipements de production des formes pâteuses à la recherche des différents contaminants : microorganismes, agents de nettoyage et traces des principes actifs sélectionnés.

a- Pour ce qui est des SOP de nettoyage des équipements de production des suppositoires et ovules :

• Traces d'indométacine :

Les résultats obtenus (Tableaux 62,63,64) montrent que la quantité d'indométacine restante après nettoyage est largement inférieure à la limite acceptable (23.7 µg/cm²).

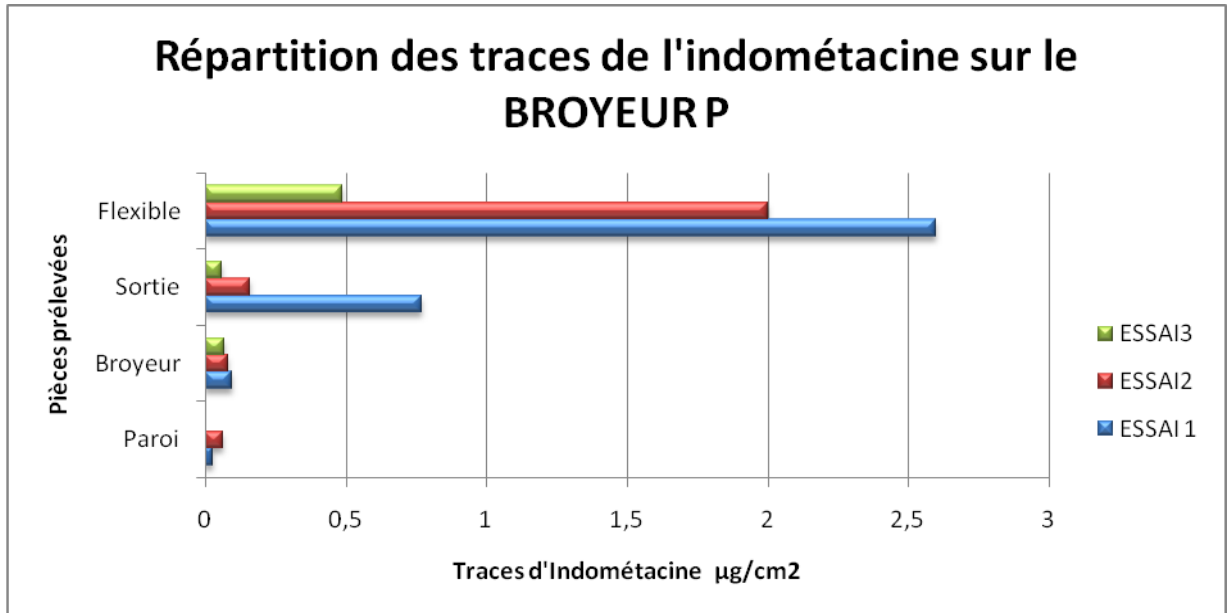


Figure 36 : Répartition des traces d'indométacine sur le broyeur P

→ Le flexible est la pièce qui garde le plus de traces

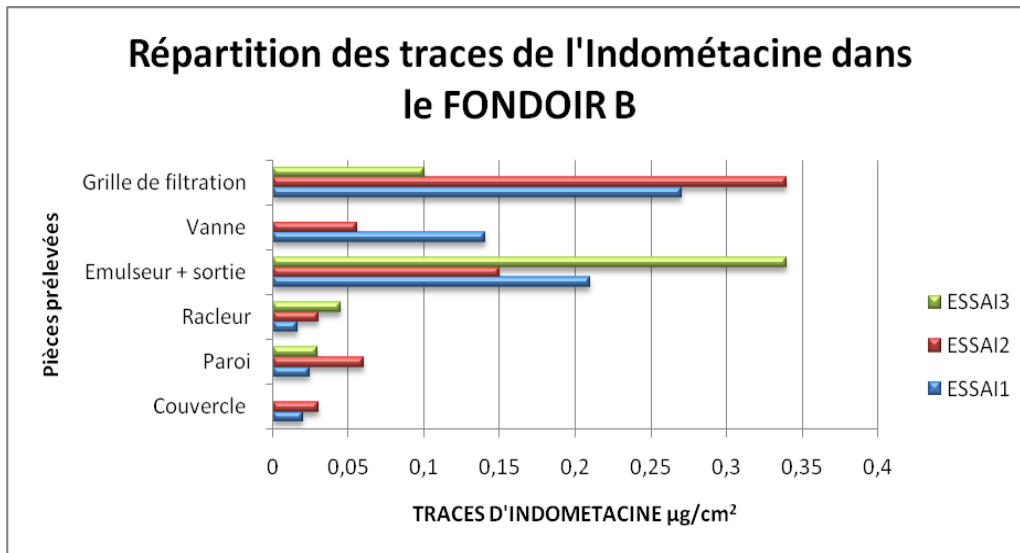


Figure 37 : Répartition des traces d'indométacine sur le fondoir B

→ L'émulseur et la sortie (fond de la cuve inaccessible) et la grille de filtration (surface poreuse) sont les parties du fondoir qui concentrent plus les traces.

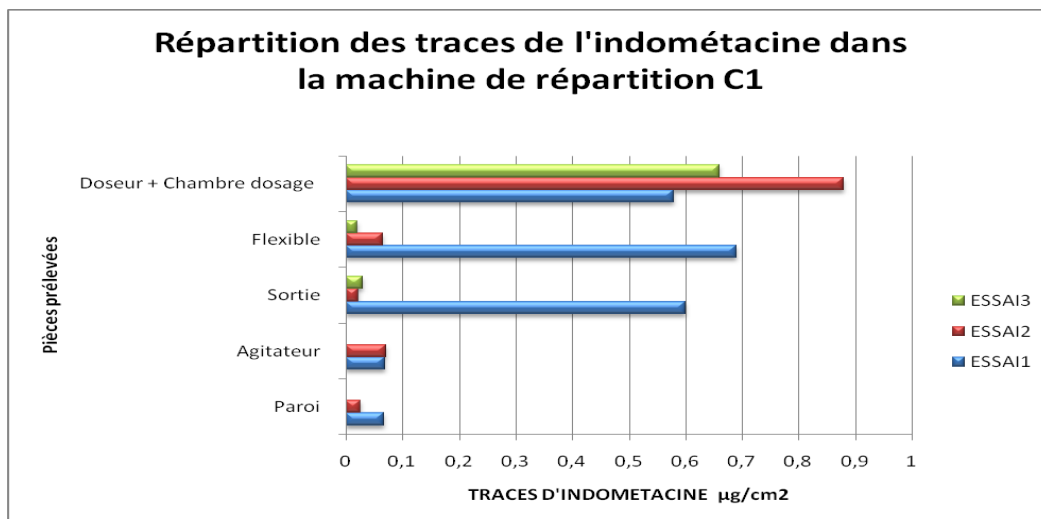


Figure 38 : Répartition des traces d'indométacine sur la machine à répartition C1

→ La sortie de la trémie et le flexible concentraient beaucoup la contamination dans le premier essai, l'utilisation de la brosse dans l'essai 2 et 3 a permis de réduire cette contamination

→ le doseur lui a gardé relativement une forte concentration en indométacine durant les 3 essais.

L'analyse de ces résultats montre que la répartition des traces de l'indométacine sur les surfaces des équipements n'est pas homogène. Les résidus sont concentrés surtout vers les sorties des équipements et les pièces critiques (Vannes, Flexibles, broyeur, émulseur). Chose qui était remarquée dès le premier essai de VN.

Nous avons ainsi insisté pour les essais 2 et 3 sur le nettoyage de ces pièces par l'introduction de la brosse afin d'appuyer l'action mécanique du nettoyage et obtenir un procédé de nettoyage robuste et efficace pour tout l'équipement.

Le résultat est ainsi satisfaisant ; une réduction homogène des traces résiduelles de l'indométacine à des niveaux très bas par rapport au critère d'acceptation.

• **Contamination microbienne et traces d'agents de nettoyage :**

Les résultats affirment une quasi absence de la contamination microbienne après nettoyage ainsi qu'une absence des traces du détergent désinfectant.

Concernant la contamination microbienne, nous pouvons dire que seul le détergent désinfectant est suffisant pour éliminer les microorganismes, le séchage étant effectué à l'air libre ou à la chaleur, un essuyage à l'alcool n'a aucune valeur ajoutée.

Le séchage à l'alcool a fait tout de même l'objet d'une validation concernant la recherche des traces résiduelles de l'éthanol 70°, après l'évaporation de ce dernier, appliqué au préalable sur les surfaces nettoyées. (TABLEAU 74)

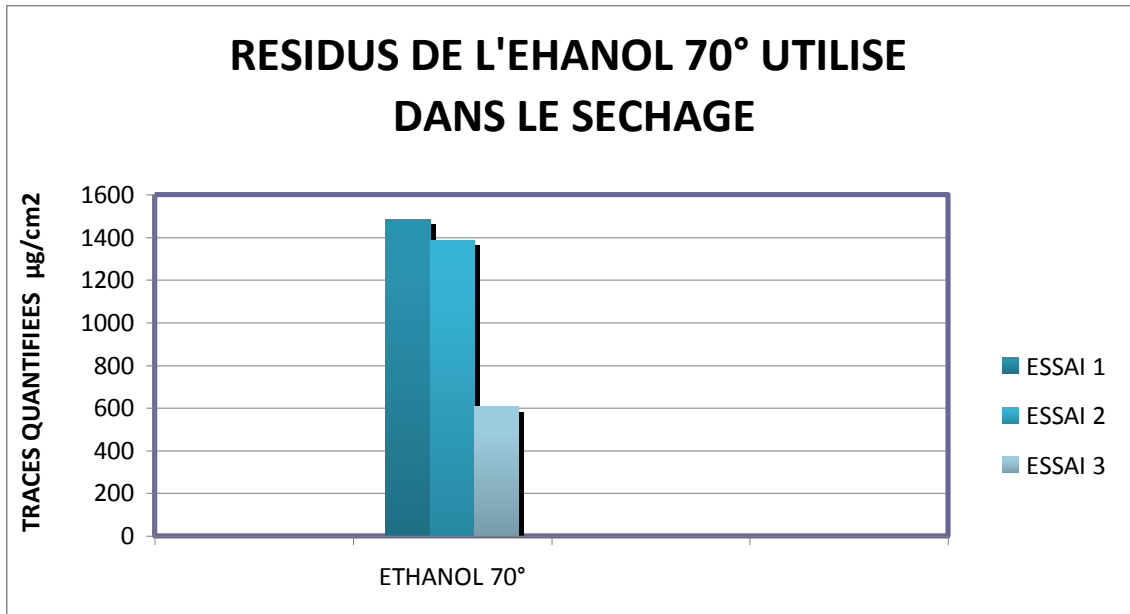


Figure 39 : Profil des résidus de l'éthanol 70° servi pour séchage

Les résultats montrent une forte quantité résiduelle de l'éthanol 70° sur la surface séchée à l'alcool qui est toutefois conforme à la limite fixée par la pharmacopée (5000 ppm) mais tout de même pouvant s'ajouter aux impuretés du produit prochainement fabriqué ^[22].

• **Conclusion 1 :**

Les procédés de nettoyage du mélangeur B, de la machine à répartition C1 et du broyeur homogénéisateur P permettent de fournir des équipements propres dont les résidus chimiques et biologiques respectent largement les limites préétablies. Ces procédés sont validés et par extrapolation le procédé identique de nettoyage de la machine à répartition C2 et celui moins contraignants du petit matériel sont validés.

L'étape suivante complète la VN, il s'agit du suivi des procédés de nettoyage validés qui a pour objectif de vérifier le maintien de l'état validé des SOP telles qu'elles sont décrites sans déviation ni saut d'étapes.

• Suivi Post validation :

Il s'est déroulé via la recherche des traces du produit précédent après nettoyage. La recherche de la contamination microbienne et de l'agent de nettoyage n'a pas fait l'objet du suivi étant donné que ces contaminants n'ont pas présenté une criticité lors des essais de la VN.

Le suivi peut se faire après la fabrication de tout produit, pour enfin prouver la théorie de « worst case » ; une SOP de nettoyage validée pour pouvoir éliminer le produit « pire cas » est par conséquent efficace pour l'élimination de tous les autres produits.

De notre côté nous avons continué le suivi par des prélèvements de l'indométacine tout en sachant que la réglementation recommande juste des contrôles non spécifiques pour le monitoring, via la mesure du pH, le test du carbone organique total et la conductivité, ces méthodes feront partie du programme de suivi de la VN.

Les résultats de nos premiers tests post validation (tableau 65) montrent une conformité de la contamination résiduelle de l'indométacine avec la limite acceptable ($23.70 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), sans pour autant négliger l'élévation du taux résiduel par rapport à celui obtenu lors des essais de VN.

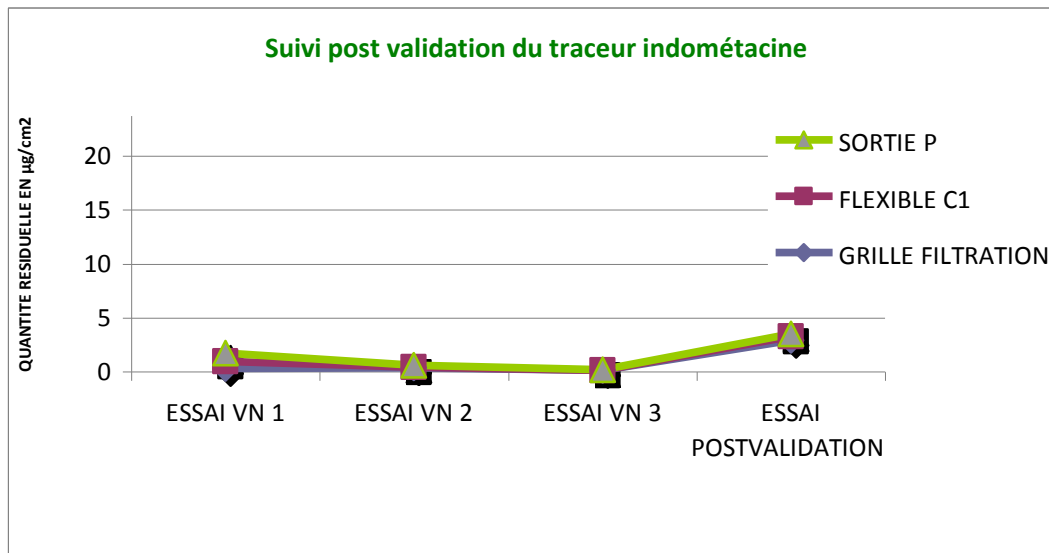


Figure 40 : Suivi post validation de l'indométacine

Cette légère augmentation du résidu en contrôle post validation, même si elle est loin de la limite d'acceptation, peut signifier une application de la procédure de nettoyage d'une façon plus allégée, d'où la nécessité de :

- La formation et la sensibilisation continue des opérateurs
- La nécessité de contrôles continus des processus

b- Pour ce qui est des SOP de nettoyage des équipements de production des pommades, crèmes et gels à la recherche du kétoprofène.

Les essais de VN étaient réalisés après la fabrication du gel contenant le Kétoprofène, le nettoyage des gels était effectué à l'eau froide.

• Le contrôle visuel :

Les premiers contrôles visuels de vérification de nettoyage ont montré la nécessité d'addition d'une étape supplémentaire de rinçage à l'aide de l'éthanol 70°.

Cependant, la VN est adoptée entre autre dans l'objectif de réduire les solvants utilisés dans le nettoyage, c'est vrai qu'un solvant organique permet de solubiliser mieux les traces, mais c'est la solution facile, notre objectif était de démontrer l'efficacité du nettoyage aqueux.

Une autre démarche a été adoptée pour éviter le colmatage du carbomer avec l'ammonium quaternaire c'est de faire un nettoyage primaire à l'eau froide. Elle aura pour but une élimination des traces visibles du gel, qui sont solubles dans l'eau, tout en étant vigilant vis-à-vis des points critiques, ensuite une application du détergent désinfectant sur l'équipement rendu « propre visuellement ».

C'est cette méthode de nettoyage que nous avons appliquée avant d'effectuer nos prélèvements, il en résulte un contrôle visuel satisfaisant.

• Contamination microbienne et à l'agent nettoyant :

Les résultats des analyses microbiologiques montrent une quasi absence de microorganismes après nettoyage des équipements y compris l'équipement dédié I et les fûts de stockage (tableaux 69,70)

La recherche de traces des agents de nettoyage prouvent l'absence de ce dernier à des quantités supérieures à 1ppm.

• Traces du kétoprofène :

La recherche des résidus de kétoprofène était réalisée par une analyse HPLC validée. Cette méthode est très sensible (LQ= 0.2 µg/ml) , elle détecte la présence de traces du kétoprofène dans les échantillons et dévoile même la présence d'autres impuretés.

Les résultats d'analyses (TABLEAUX 66,67,68) pour chaque équipement sont exprimées dans les graphiques suivants :

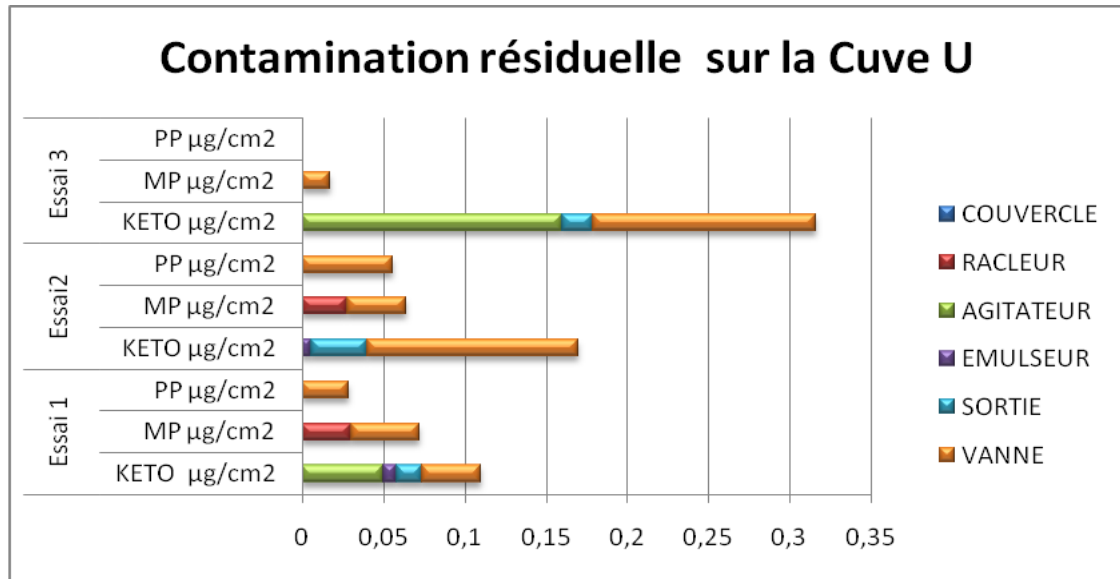


Figure 41 : Répartition des traces du gel sur la machine U

→ Les pièces qui concentrent plus le kétoprofène sont essentiellement l'agitateur et la vanne de sortie

→ Les pièces qui gardent des traces de conservateurs gardent en même temps des traces de kétoprofène, ce sont surtout le racleur en téflon et la vanne de sortie.

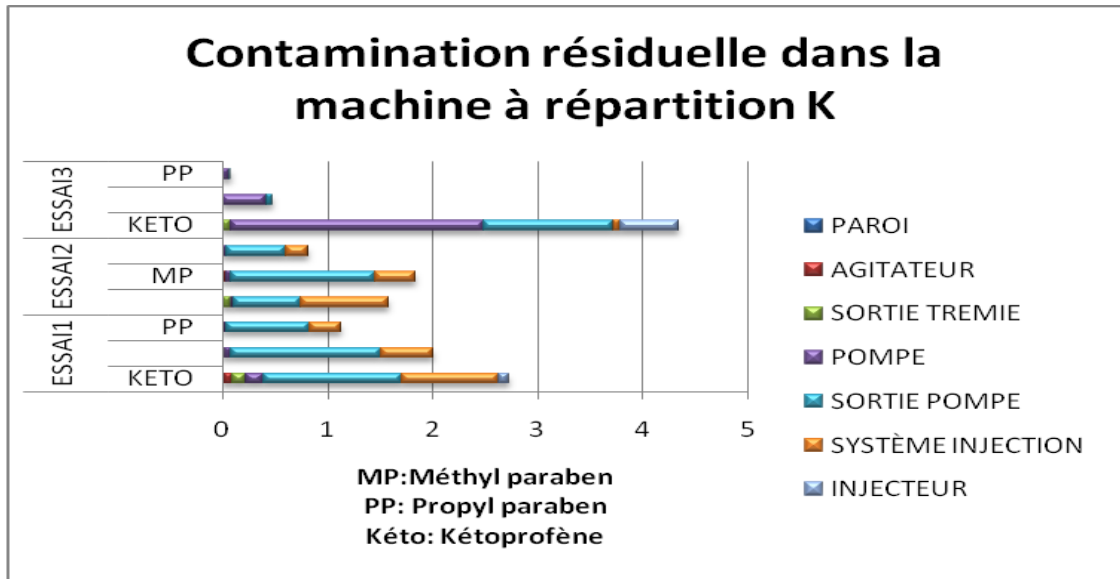


Figure 42 : Répartition des traces du gel sur la machine de répartition K

➔ Les pièces critiques : pompe, sortie de la pompe et système d'injection concentrent plus les traces de kétoprofène et gardent avec des résidus des conservateurs.

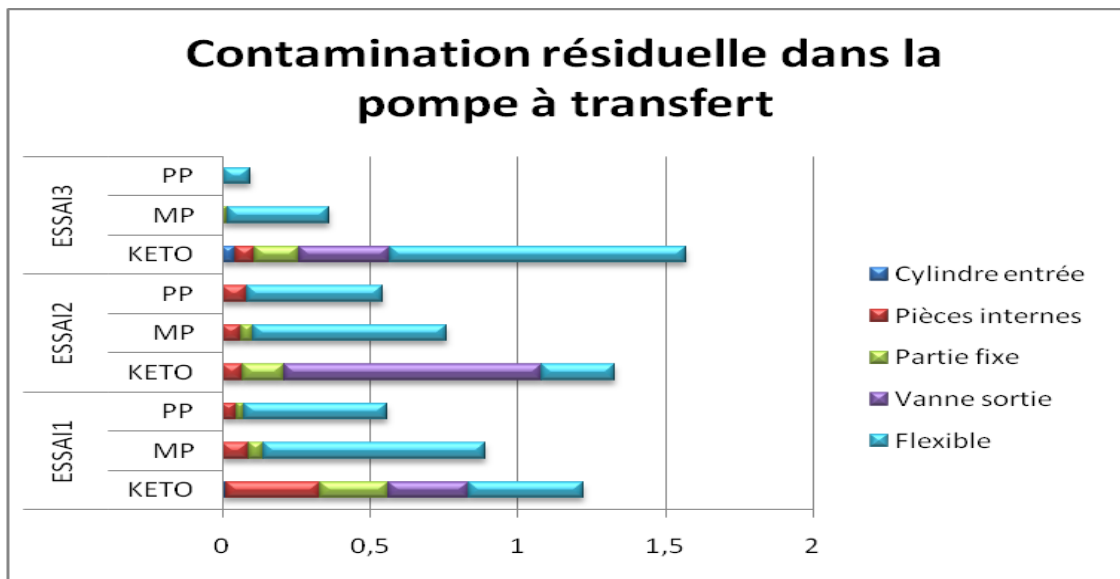


Figure 43 : Répartition des traces du gel sur la pompe de transfert

→ Les pièces de la pompe de transfert gardent toutes des traces de kétoprofène et des conservateurs, et en particulier le flexible et la vanne de sortie.

Donc on peut dire, comme pour l'indométacine, que la concentration des traces après nettoyage se localise essentiellement vers les sorties des équipements et les pièces difficiles à nettoyer précitées.

Ce qui était inattendu, c'est que les zones critiques difficiles à nettoyer gardent en plus des traces de kétoprofène, les traces de conservateurs mais à des taux très bas.

Cette présence de conservateurs peut s'expliquer comme suit :

- Les conservateurs ne sont pas éliminés par l'eau froide.
- Quand le kétoprofène reste, les conservateurs l'accompagnent. En aucun cas nous n'avons détecté une absence de kétoprofène avec présence de conservateurs. Ceci peut être expliqué par le procédé de fabrication des gels. L'étape de refroidissement permet à la masse pâteuse de se compacter et se lier ce qui fait que les excipients se lient étroitement au principe actif.
- Les zones les plus difficilement nettoyables (flexibles, vannes, pompe) concentrent la plus grande quantité résiduelle du traceur, accompagné par les conservateurs. En parallèle, les autres points de prélèvements témoignent d'une quasi absence de kétoprofène et de conservateurs.

Donc, ce n'est pas seulement que les conservateurs ne sont pas éliminés par l'eau froide, mais c'est aussi que certaines pièces critiques sont difficiles à nettoyer et gardent ainsi les traces du gel renfermant le kétoprofène et les conservateurs.

Mais voyons si ces traces détectées ont un impact sur la sécurité du patient. Pour cela nous procédons comme avec le principe actif, et nous calculons pour les conservateurs la contamination croisée tolérée maximale CCTM en se basant sur leur toxicité.

Le principe général des limites, se baser sur l'absence d'effet pharmacologique ou toxicologique sur le patient

CCTM Basée sur la toxicité du contaminant:

Cette méthode est basée sur l'utilisation des données toxicologiques sur l'animal. Elle est très utile pour les calculs des limites sur les excipients ; dans notre cas les conservateurs

On utilise le concept de Dose Journalière Acceptable D.J.A. (A.D.I. en anglais.) et de Niveau Sans Effet Observé N.S.E.O. (N.O.E.L. en anglais.).

$$NOEL = DL50 \times 5 \cdot 10^{-4} / 70 \text{ kg}$$

où le facteur $5 \cdot 10^{-4}$ est une constante basée sur un grand nombre de résultats publiés (US environmental Protection Agency, US Army Medical Research Lab., Abbott lab., W. E. Hall ..)

La dose journalière acceptable est le niveau sans effet Observable, divisée par le facteur de sécurité F qui est fonction de la voie d'administration ^[17].

$$ADI = NOEL / F$$

On a alors la relation:

$$\frac{CCTM}{T \text{ min}} = \frac{ADI}{DP \text{ max}}$$

Ainsi la contamination croisée tolérée maximale est :

$$CCTM = \frac{ADI \times T \text{ min}}{DP \text{ max}} = \frac{DL50 \times 5 \cdot 10^{-4} / 70 \text{ kg} \times T \text{ min}}{F \times DP \text{ max}} = 42.8 \times 10^6 \mu\text{g}$$

Avec

DL50 des méthyl et propyl parahydroxybenzoates	8000 mg/kg
T min : la plus petite taille de lot du produit prochainement fabriquéB	150 Kg
DP max : dose thérapeutique maximale journalière du produit B	D= 20 g
F : facteur de sécurité , pour les formes pâteuses=	0.01
Sm : surface maximale de contact avec l'équipement	113267 cm ²

Le taux limite de chaque conservateur = CCTM / Sm = **377.86 µg/cm²**

Si on compare la plus grande quantité résiduelle des conservateurs ne dépassant pas 2µg/cm² avec le taux limite qui est de 377 µg/cm², nous remarquons que les traces résiduelles des conservateurs ne présentent pas de risque toxicologique sur le patient.

Néanmoins, selon l'historique des contrôles des produits fabriqués notamment le dosage des impuretés, les conservateurs sont des impuretés qui peuvent mener à la non-conformité analytique des produits prochainement fabriqués.

De toute façon, sur le plan pratique, l'amélioration de la SOP de nettoyage va inclure une opération de rinçage finale à l'eau chaude qui va s'ajouter après le nettoyage des gels afin de minimiser au possible les restes des conservateurs.

• **Conclusion 2 :**

Les procédures de nettoyage des équipements de production des pommades, crèmes et gels ont permis :

- *L'élimination des traces de l'agent de nettoyage.*
- *La réduction de la contamination microbienne.*
- *L'élimination des traces du kétoprofène et des conservateurs à un niveau inférieur aux limites acceptables.*

Enfin, les SOP de nettoyage des équipements de production des pommades, crèmes et gels ont prouvé leur efficacité pour le nettoyage à froid du gel « pire cas », elles sont désormais validées.

Ces SOP en cas de nettoyage à chaud des pommades et crèmes sont validés via la validation des SOP des équipements de production des suppositoires et ovules classés « pire cas ».

La SOP de nettoyage de l'équipement dédié I est validée via l'absence de contamination microbienne et traces de nettoyant dépassant les limites acceptables.

2- Limitations des temps :

a- Validation du temps entre fin de nettoyage et début de production :

C'est le temps de stockage des équipements, les résultats montrent que 3 jours de stockage n'a pas connu un développement de contamination microbiologique d'où la conservation de la propreté des équipements dans les conditions de stockage en vigueur (tableau 71).

Le temps de 3 jours était fixé en fonction de la cadence et l'historique de la production. Une utilisation de l'équipement stocké pendant 3 jours ne nécessite donc pas un nettoyage ni un essuyage à l'alcool.

Il faut aussi signaler qu'avant la validation du temps de stockage, le nettoyage d'un équipement n'était effectué que juste avant la prochaine utilisation pour enfin éviter les deux nettoyages. Cette situation ne sera plus présentée, le nettoyage peut avoir lieu après fin d'utilisation et l'utilisation ultérieure des équipements dans l'intervalle de 3 jours de stockage ne nécessitera pas un nouveau nettoyage.

b- Validation du temps entre fin d'utilisation et début de nettoyage TF:

Les SOP de nettoyage ont prouvé leur efficacité quand elles étaient appliquées juste après le nettoyage. (soit sur le J+1 au maximum).

Nous voulons savoir si elles sont si efficaces quand elles sont appliquées quelques jours après la fin de l'utilisation, quand les résidus ont séché sur l'équipement et sont difficiles à éliminer.

Durant notre séjour dans les ateliers des formes pâteuses, la cadence du travail fait que le nettoyage était toujours effectué juste après la fin de l'utilisation.

Nous n'avons donc pas validé le T_F , dans ce cas le nettoyage doit toujours s'effectuer juste après la fin d'utilisation.

c- Validation du temps entre début et fin de la production d'une campagne :

La production de médicaments respecte les recommandations des BPF dans le cadre de la prévention de la contamination croisée et préfère travailler par compagnes de

produits d'autant plus que c'est une manière de minimiser le nombre des nettoyages complets. Nous fabriquons ainsi plusieurs lots successifs d'un même produit dans une durée donnée avec un nettoyage léger entre les lots , appelé nettoyage intra-compagne.

Ce nettoyage est dit léger parce qu'il se limite à un nettoyage à l'eau de la surface des équipements sans pour autant utiliser le détergent ni démonter les pièces. La propreté visée est le « visuellement propre ».

Les essais de validation de ce nettoyage léger se sont déroulés en contrôlant la propreté visuelle des surfaces des équipements après le nettoyage léger, ainsi qu'un prélèvement du produit pour analyse microbiologique du produit fini.

Les résultats (tableaux 72,73) montrent qu'un nettoyage léger préserve la qualité microbiologique de l'équipement et des produits appartenant à des lots successifs.

La durée de 5 jours est fixée par le fabricant, choisissant tout de même, pour une compagne de production qui dure plusieurs semaines, de réaliser un nettoyage complet à la fin de chaque semaine.

d- Conclusion 3 :

- *Quand il s'agit d'une compagne de fabrication, un nettoyage léger est suffisant et validé.*
- *Le temps de stockage des équipements est validé à 3 jours.*
- *Le nettoyage doit être effectué juste après la fin de l'utilisation de l'équipement.*

Désormais, on sort de cette VN avec :

- Des procédures de nettoyage bien conçues, pratiques et validées.
- Une preuve tangible que le nettoyage ne laisse :
 - Ni contaminants microbiologiques.
 - Ni traces de détergents / désinfectants
 - Ni traces de produit ayant un impact sur la conformité analytique du produit suivant ou sur la sécurité du patient.
- Un personnel chargé de nettoyage formé à l'application de la SOP, vigilant vis-à-vis des modifications pouvant influencer l'efficacité des cycles de nettoyage.
- Un comité de VN qui veillera sur le maintien de l'état validé des SOPs de nettoyage en suivant le programme de « Post » validation, à l'attention de tout changement mettant en question les SOPs validées.

- **Les difficultés rencontrées :**

- La validation des méthodes de prélèvements sur paillasse, pour choisir le meilleur solvant, son volume convenable, le temps de contact, la méthode de séchage ; précède obligatoirement les essais de VN proprement dits ; elle prend du temps nous en avons alloué 2 mois.
- Les essais de VN suivent le nettoyage du produit contenant notre traceur « pire cas », et donc dépendent du programme de la production qui lui-même suit un planning bien déterminé. Donc les essais VN attendent la fabrication du produit sélectionné, celle-ci quand elle a lieu se fait en grande compagnie. C'est la raison pour laquelle les essais de VN suivaient un nettoyage qui se fait en fin de semaine et entre 2 lots du même produit. Dans ce cas nous avons recommandé un nettoyage complet avec démontage des pièces comme celui qui se fait entre 2 produits différents.
- La disponibilité des HPLC , occupée par les analyses du laboratoire, était un frein contre la démarche par ordre des essais de la VN qui consiste à achever la validation des méthodes d'extraction , puis la validation des méthodes de prélèvements puis analyser les

échantillons recueillis auprès des équipements de la production. Nous avons été amenés à réaliser la validation des méthodes d'extraction en même temps que la validation des méthodes de prélèvements, puis la validation des méthodes de prélèvements en même temps que les essais VN.

- Le programme de VN ainsi que la disponibilité du laboratoire microbiologique ont fait que les analyses à la recherche microbiologiques ont été faites séparément des analyses du traceur.

- **Parmi les recommandations recensées par les acteurs du projet de VN :**

- Entreprendre les VN dans le cadre d'un plan général englobant tous les équipements mais procédant par des priorités ;

- Les priorités doivent prendre en considération la criticité des contaminations croisées, le produit le plus fabriqué, les caractères toxiques et nettoyabilité des produits.

- Désigner une équipe dédiée à ce projet et nomination d'un coordinateur.

- La direction montre l'importance de ce type de validation au même titre que la validation des procédés de fabrication.

- Satisfaire les exigences des pré requis avant de se lancer dans l'exécution du projet.

- Les méthodes HPLC sont plus sensibles et plus performantes que les méthodes spectrales, une VN qui utilise l'HPLC pour la recherche des traces restantes après nettoyage sera plus rassurante ^[14,28,31].

- Les flexibles gardent la plus grande part des traces, il sera mieux de les dédier.

- Les surfaces en plastique sont difficiles à nettoyer, ceci pour deux raisons :

- L'usure à cause des frottements qui paraît sur la surface sous forme de rayures → dans ce cas il est recommandé de changer la pièce usée.
- La matière plastique est chargée électrostatiquement, c'est un phénomène favorisé par la force des frottements → emprisonne les produits comme c'est le cas du polyéthylène (PE) → il est donc recommandé d'acheter de la matière plastique antistatique et de qualité alimentaire (approuvée FDA).



Conclusion générale



La validation de nettoyage exige une préparation rigoureuse ainsi qu'une planification précise dans le processus de nettoyage d'équipements industriels pharmaceutiques. Nous avons l'opportunité d'apprendre à adapter la démarche de la validation de nettoyage à nos propres SOPs de nettoyage des équipements de production des formes pâteuses.

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

Une validation de nettoyage réalise indirectement un autre objectif, le diagnostic du terrain de la production pharmaceutique, le recensement des anomalies du système, l'analyse des risques ayant un impact sur la qualité du médicament notamment les autres moyens de prévention de la contamination croisée.

La VN doit être exploitée dans ce sens là, réaliser son objectif principal qui est le développement des SOPs de nettoyage efficaces et performantes, mais aussi maîtriser l'environnement de la VN qui suppose la maîtrise de tous les facteurs impliqués dans le risque de la contamination croisée.

Tout approfondissement des connaissances sur la validation de nettoyage peut permettre d'améliorer sensiblement l'efficacité et le coût des opérations de nettoyage pharmaceutique, ainsi à la fin de ce travail notre réflexion tourne autour les synthèses suivantes :

- Le programme de validation doit être un élément d'équilibre entre les exigences BPF (prévention de la contamination croisée, assurance de la qualité, sécurité du patient, etc.) et les considérations de santé (exposition aux détergents / produits), de sécurité (risques divers) et d'environnement (consommation d'eau potable / purifiée)

- Il doit reconsidérer les opérations de nettoyage comme étant des opérations pharmaceutiques critiques et dont la maîtrise reflète une bonne culture pharmaceutique

- Sa composante SOP doit être convertie du texte (difficile à suivre) en « flowchart » (facile à visualiser / scanner) pour en assurer une meilleure reproductibilité même en présence d'un changement fréquent d'opérateurs.

- Il doit être géré en amont en intégrant les exigences des opérations de nettoyage (facilité d'accès, temps, etc.) lors de l'établissement du cahier de charges pour l'achat de tout nouvel équipement en privilégiant le NEP (CIP) comme alternative mettant en valeur les avancés technologiques et qui sont en faveur d'une meilleure reproductibilité en termes de validation et des économies des énergies ^[18,23] .

- Il doit bénéficier du soutien en 2 voies (top => down et down => top) pour standardiser les perceptions et lui donner le sens de rigueur opérationnelle et documentaire.

- Il doit être dynamique (revue périodique, analyse des tendances, etc.) pour être une source de learning (retour d'expériences) et d'opportunité afin de se positionner sur le chemin de l'amélioration continue ^[25,27].

Ce type d'analyse de risque nous a énoncé d'autres nécessités à long terme ,vu le domaine d'activité de l'entreprise ; production de médicaments ;la société doit coopérer en vue produire des médicaments de qualité tout en s'engageant dans la mise en place d'un système intégré environnement, santé et sécurité.

Enfin, le nettoyage (occupant environ 1/5^{ème} du temps de la production des formes pâteuses) reste parmi les opérations les plus importantes dans les chaines de production, puisque insuffisant ou mal conduit, il peut provoquer de graves accidents (contamination d'un lot de produit ou rappel de lots)

Désormais, la validation de nettoyage n'est pas seulement obligatoire parce qu'elle est une exigence réglementaire, mais aussi rentable étant donné qu'elle assure la qualité du médicament fabriqué qui est hors de prix et qu'elle évite les coûts de la non qualité.



Résumés



Résumé

Titre : Validation de nettoyage des équipements de production des formes pâteuses

Auteur : Hind MOURNA

Mots clés : Contamination croisée – Procédures de nettoyage – Validation -Formes pâteuses – Pire cas

La validation de nettoyage consiste à vérifier si les procédés de nettoyage permettent d'éliminer efficacement les résidus de produits, les produits de dégradation, les excipients et/ou les agents de nettoyage, ainsi que le contrôle de contaminants microbiens potentiels.

Nous avons appliqué la démarche aux équipements de production des formes pâteuses, le nettoyage de ces dernières exige le développement d'une procédure adaptée à l'élimination des graisses difficilement nettoyaables pouvant piéger les matières actives.

La mise en place d'un projet de validation de nettoyage des équipements de production des formes pâteuses a nécessité au départ la maîtrise des conditions prérequisées à la VN à savoir : les équipements de production, les produits fabriqués, les procédures de nettoyages, la formation du personnel et la documentation nécessaire.

L'étape suivante était de sélectionner les contaminants à rechercher qui sont les microorganismes, les agents de nettoyage, et les matières actives qui elles nécessitent un groupage des équipements et des produits afin de déterminer le couple équipement/produit « WORST CASE », il en résulte la sélection des traceurs : « INDOMETACINE » pour les équipements pour suppositoires et ovules, et « KETOPROFEEN » pour les équipements pour pommades, crèmes et gels.

Ensuite nous avons déterminé les critères d'acceptation des contaminants à chercher en se basant sur une analyse de risque toxicologique et des données pharmacologiques.

Pour rechercher ces contaminants, on était amené à développer et valider à la fois des méthodes d'analyses sensibles et spécifiques, ainsi que des méthodes de prélèvements efficaces.

Toutes ces étapes étant réalisées, les essais de VN ont pu avoir lieu. Il s'agissait en général de trois essais de validation des procédés de nettoyage proprement dits et des temps limites de nettoyage, la démarche était en général :

- Rechercher la contamination résiduelle sur les trains d'équipements après nettoyage à l'aide des méthodes de prélèvements et d'analyse validées et selon un plan de prélèvement.
- Evaluer la quantité résiduelle totale restant sur les équipements
- Comparer la quantité restante aux critères d'acceptation.

Les résultats des essais de VN ont montré que la contamination résiduelle se concentre dans les pièces critiques difficilement nettoyaables, néanmoins cette dernière ainsi que la contamination microbiologique et traces de l'agent nettoyant se sont révélés inférieurs aux limites acceptables.

Les procédures de nettoyage des équipements de production des formes pâteuses ont ainsi prouvé leur efficacité à éliminer les contaminants microbiologiques, les traces des agents de nettoyages, et les résidus des produits fabriqués, à des taux inférieurs aux limites acceptables et ceci d'une façon reproductible. Elles ont été donc validées, les rapports de validation de nettoyage sont approuvés d'une part, d'autre part le programme de « post » validation de nettoyage se poursuit dans le cadre du maintien de l'état validé des procédures de nettoyages en vigueur et la contribution à leur amélioration continue.

Enfin, il faut dire que mettre en place un projet de validation de nettoyage dans le cadre de la prévention de la contamination croisée apporte une valeur ajoutée à la production pharmaceutique non seulement parce que nous devons nous conformer aux BPF mais aussi pour maîtriser nos processus afin d'éviter les coûts de non qualité et garantir la qualité et la sécurité de nos médicaments.

Summary

Title : CLEANING VALIDATION OF SEMI SOLID MANUFACTURING EQUIPMENTS

Author : Hind MOURNA

Keywords : Cross contamination – Cleaning procedures – Validation-Semi solid forms - Worst case.

Cleaning validation aims to ensure that cleaning procedures are effective in removing product residues, degradation products, excipients, cleaning agents, and bacterial contamination.

In this program we focussed on cleaning validation of equipments used to manufacture semi-solid products. Cleaning of these equipments requires procedures which can reliably eliminate fatty materials (i.e.: grease), which are difficult to clean and may retain active ingredient.

The first stage in developing a cleaning validation program for semi-solid production equipments was to become familiar with the various factors involved, i.e. the manufacturing equipment itself, the products manufactured, existing cleaning procedures, staff training, documentation and environment.

The next stage was to identify what contaminants should be sought, ie micro-organisms, cleaning agents, and the active pharmaceutical ingredients (API) which pass through a series of equipments in order to determine the worst case scenario. As a result of this, we identified INDOMETACIN for suppositories and gynaecological forms, and KETOPROFEN for ointments, creams and gels.

We next determined the acceptance criteria for the various contaminants on the basis of a toxicological risk analysis and pharmacological data along with our knowledge and understanding of processes.

In order to look for these contaminants, we developed and validated on the one hand effective sampling methods and on the other, sensitive and specific analytical methods.

Once all these stages had been completed, the cleaning validation tests could be carried out. This generally involved three tests to validate the cleaning procedures and the holding time after cleaning.

The aim was:

- to search for residual contamination on equipment lines after cleaning, using validated sampling and analytical methods in accordance with a pre-established sampling protocol;
- to evaluate the total residual quantity remaining on the equipment;
- to compare this quantity with acceptance criteria and to make the assessment.

The results of cleaning validation tests showed that residual contamination is concentrated on critical parts which are difficult to clean (location, accessibility, shape, material). Even so, residual contamination as well as microbiological contamination and cleaning residues were found to be within acceptable limits.

Cleaning procedures for manufacturing equipment used for semi-solids were thus shown to be effective in eliminating microbiological contaminants, residues of cleaning agents, product manufactured (Excipients and API. Residues) were within acceptable limits and results were reproducible. The procedures have therefore been validated, cleaning validation reports have been approved and the post-validation cleaning program is continuing in order to maintain the validation status of cleaning procedures in force and contribute to continuous improvement efforts.

Finally, it should be said that the implementation of a cleaning validation program as part of efforts to prevent cross-contamination provides added value to pharmaceutical production not only because we are required to comply with cGMPs but also because it enables us to control our processes in such a way as to avoid the costs associated with non-compliance and to ensure the quality and patient safety of our products.

ملخص

العنوان: تقييم تنظيف آلات إنتاج الأشكال الصيدلانية شبه الصلبة

من طرف: هند مورنا

الكلمات الأساسية: التلوث التقاطعي-ضوابط التنظيف تقييم الأشكال الصيدلانية شبه الصلبة أسوأ حالة

إن تقييم التنظيف يهدف إلى التأكد من أن عمليات التنظيف المستعملة فعالة و تمكن من إزالة المواد الملونة المتعلقة بالمنتج المصنع، مواد التنظيف أو الملوثات الميكروبية.

في هذا الإطار، قمنا بتطبيق آلية تقييم عمليات التنظيف على معدات صناعة المنتجات شبه الصلبة ، ذلك أن طرق تنظيف هذه الأخيرة تستوجب إزالة المواد الدهنية صعبة التنظيف و المسؤولة عن احتجاز المواد الفعالة.

إن آلية تقييم تنظيف الآلات تطلبت في البداية الإلمام بالشروط الضرورية و التي تتمثل في دراسة ميدانية لآلات الإنتاج، المنتجات المصنعة، ضوابط التنظيف المكتوبة، تدريب العاملين و التوثيق الضروري.

المرحلة الثانية كانت انتقاء الشوائب التي سيجري البحث عنها و منها الميكروبات، مواد التنظيف ثم المواد الفعالة و المواد المضافة و التي تطلبت تصنيف الآلات و المنتجات بهدف تحديد الزوج الة-منتج " أسوأ حالة" ، نتج عن هذا انتقاء المواد الفعالة "اندوميثاسين" لخط إنتاج التحاميل، تم "كيتوبروفين" لخط إنتاج المراهم و الكريما.

بعد ذلك، قمنا بتحديد كمية الشوائب المقبولة بالاعتماد على معطيات الأخطار السمية و البيانات الدوائية، ثم قمنا بتطوير و تقييم طرق أخذ العينات و التحاليل الدقيقة و الخاصة لفحص الملوثات.

هكذا و بعد انجاز كل هذه الدراسات ، تم إجراء اختبارات تقييم تنظيف الآلات و التي تمثلت في ثلاث اختبارات لتقييم عمليات التنظيف و تقييم الحدود الزمنية للتنظيف. لذلك تتبعنا المنهج التالي:

- البحث عن الملوثات المتبقية بعد التنظيف، على مساحات الآلات و ذلك باعتماد طرق أخذ العينات و وسائل التحليل التي تم تقييمها.

- تحديد إجمالي لكمية الملوثات و مقارنتها بالحدود المقبولة .

أظهرت نتائج تقييم التنظيف، تمركز المواد الفعالة المتبقية في الأجزاء صعبة التنظيف ، و اثبتت كذلك أن كمية هذه الملوثات إضافة إلى الميكروبات و بقايا مواد التنظيف اقل بكثير من الحدود المقبولة.

نستنتج من ذلك أن مواصفات عمليات تنظيف آلات صناعة الأشكال الصيدلانية شبه الصلبة فعالة في إزالة الملوثات

المذكورة إلى اقل من الدرجات المحددة و ذلك بالاستمرار و بشكل ثابت.

عمليات التنظيف هي إذن مقيمة يتم توثيقها و المصادقة عليها في تقارير تقييم التنظيف، ليبدأ بعد ذلك برنامج "ما بعد تقييم التنظيف" الذي سيعمل على المحافظة على الوضع المقيم لعمليات التنظيف في إطار التحسين المستمر.

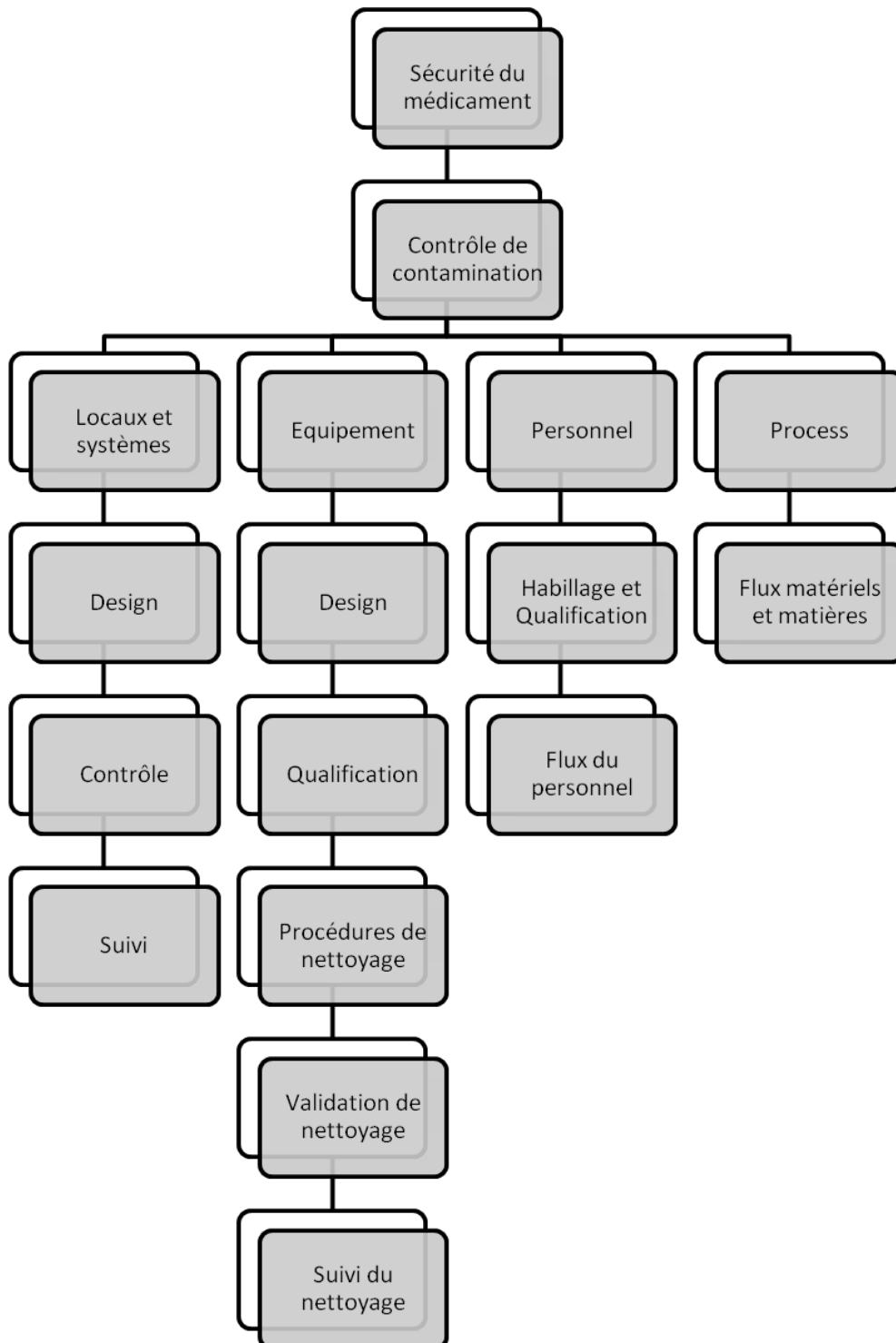
و أخيرا ، لا بد من أن ننوه بأهمية برامج تقييم التنظيف في الوقاية من التلوث التقاطعي، الشيء الذي يتعدى أن يكون امتثالاً للممارسات الجيدة لتصنيع الدواء، بل و ذو قيمة مضافة تمكننا من التحكم في عمليات التصنيع من أجل تجنب تكاليف اللاجودة و ضمان جودة عالية للدواء و أمان استعماله.



Annexes



Annexe 1 : Approche systématique du contrôle de la contamination (19)



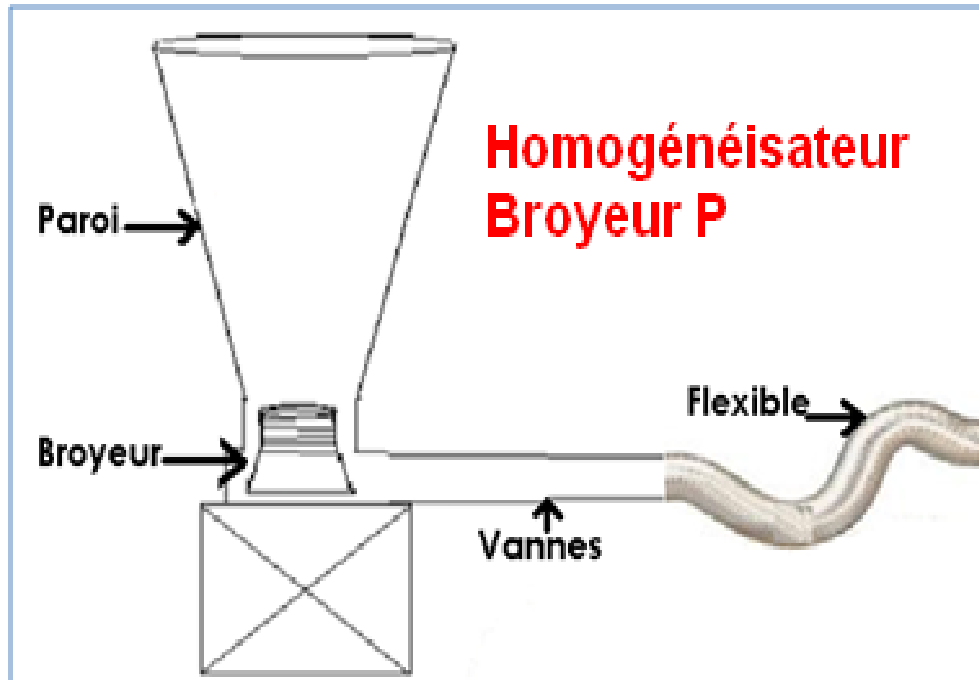
Annexe 2 : classification des détergents selon leur mode d'action [18] :

Mécanisme	Détergents	Exemple
Action chimique	- <u>Les acides</u>	- Acides minéraux : phosphorique, chlorhydrique... - Acides organique : acétique, citrique...
	- <u>Les bases</u>	- Soude - Potasse - Ammoniaque...
	- <u>Les builders</u>	- Phosphates - Carbonates - Silicates ...
	- <u>Les agents oxydants</u>	- Hypochlorite de sodium - Composés organiques ou minéraux générateurs de chlore...
	- <u>Les solvants</u>	- Glycol ou éther glycol
Action physicochimique	- <u>Les dispersants</u>	- Acides polyacryliques
	- <u>Les agents de surface</u>	- Anioniques : carboxylique, sulfonique, sulfurique - Cationiques : chlorure de diméthyl didécy ammonium - Non ioniques : molécules d'oxyde d'éthylène condensées sur un radical hydrophobe (alcool gras ,acide gras) ...

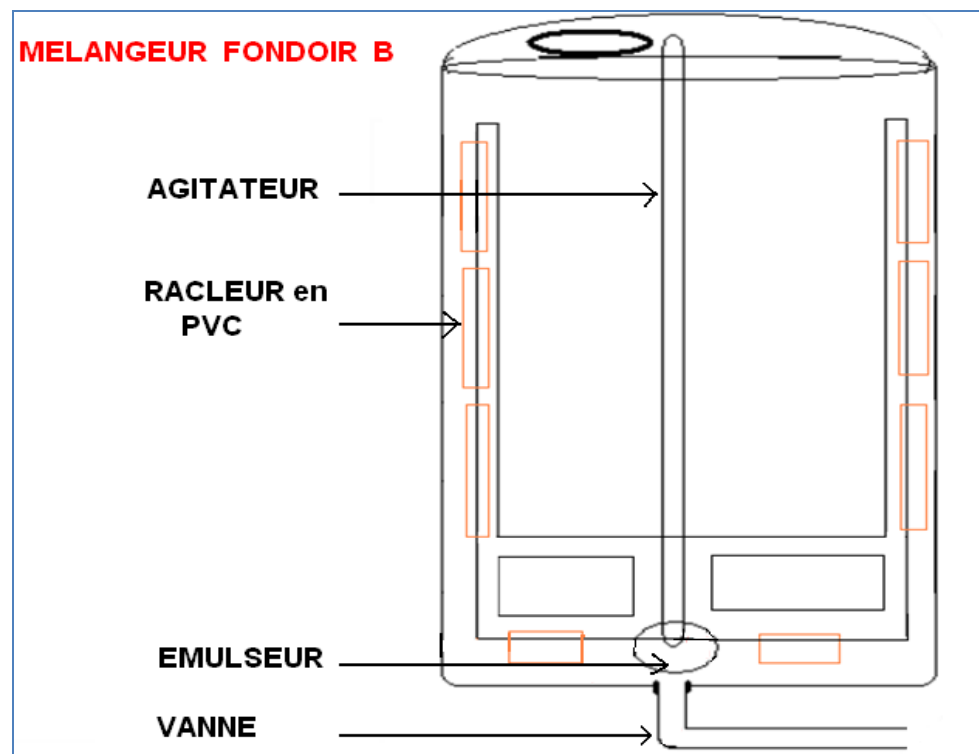
Annexe 3 : Quelques désinfectants utilisés en industrie pharmaceutique [18] :

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

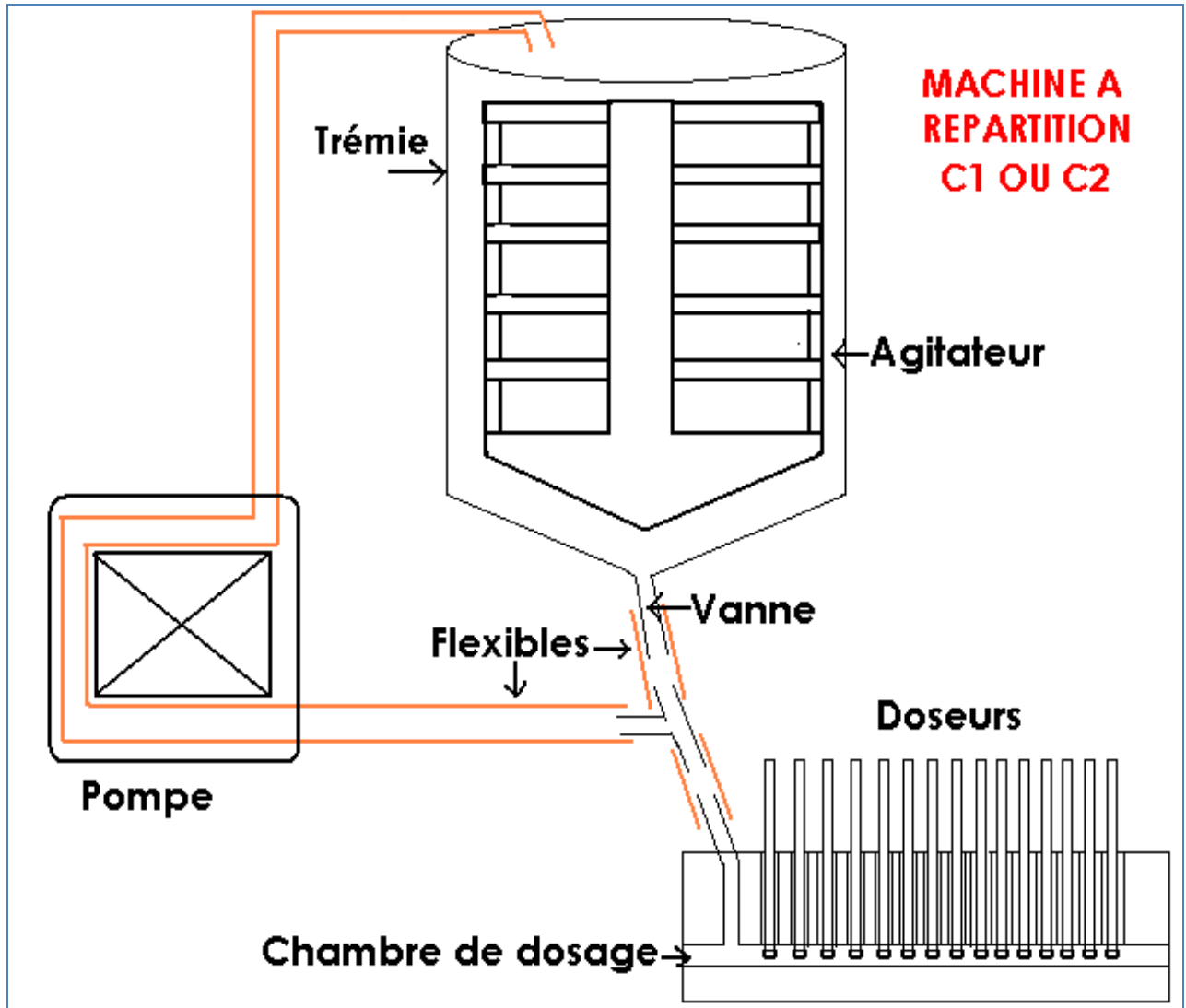
Annexe 4 :schéma du broyeur P



Annexe 5 :Schéma du fondoir B



**Annexe 6 : Schéma de la surface de la machine
de répartition C1 en contact avec le produit :**



**Annexe 7 : Questionnaire validation nettoyage destinés
aux opérateurs chargés du nettoyage :**

-
- 1/ Quels équipements représentent une difficulté de nettoyage ?.....
- 2/ Quel est le produit le plus difficile à nettoyer ?.....
- 3/ Lieu de nettoyage ? Laverie Au site Autres.....
- 4/ Type de nettoyage ? manuel automatique semi-automatique
- 5/ Quelle est la fréquence du nettoyage ?
- 6/ Combien dure le nettoyage des équipements ?
- 7/ Le temps de nettoyage est-il documenté ? oui non
- 8/ Quel est le temps entre fin de nettoyage
et utilisation de l'équipement ?
- 9/ Nombre d'opérateurs pour nettoyage ?
- 10/Estimez vous que les moyens de nettoyage fournis sont suffisants ?.....
si non qu'est ce qui manque ?
- 11/ Est ce que vous êtes formé à la procédure de nettoyage en vigueur ?.....
- 12/ Est ce que vous la relisez de temps en temps ?.....
- 13/ Il vous arrive parfois de nettoyer un équipement alors que l'équipement à côté est en
activité ? oui non
- 14/ Quel est le nombre de lots successifs du même produit ?
- 15/Quelle différence entre le nettoyage intracompagnes et intercompagnes?
- 16/ Etapes critiques du procédé de nettoyage ?
- 17/ Température de l'eau utilisée ?.....
- 18/ Nombre de cycle de rinçage ?.....
- 19/ Quand est ce que vous utilisez l'eau purifiée ?.....
- 20/ Pièces critiques à nettoyer ?
- 21/Type de surface ? inox PLASTIQUE Autres.....
 lisse poreuse Autres
- 22/ Type de saleté ? Produit Graisses Autre
- 23/ Nettoyant désinfectant actuel ?.....
Concentration ?.....
- 24/ Le nettoyage est –il documenté ?
- Si oui de quels documents il s'agit ?.....
- 25/ Effectuez-vous un étiquetage lors du nettoyage ?
 du local de l'équipement AUTRES
- 26/ Contrôle de l'état de surface ? visuel autres

27/Stockage des équipements : conditions et durée ?

Cuves ?.....
Petit matériel ?
Pièces ?
Autres.....

28/ Comment vous procédez avant une nouvelle utilisation des équipements ?

.....
.....
.....

29/ Qualité de nettoyage attendue :

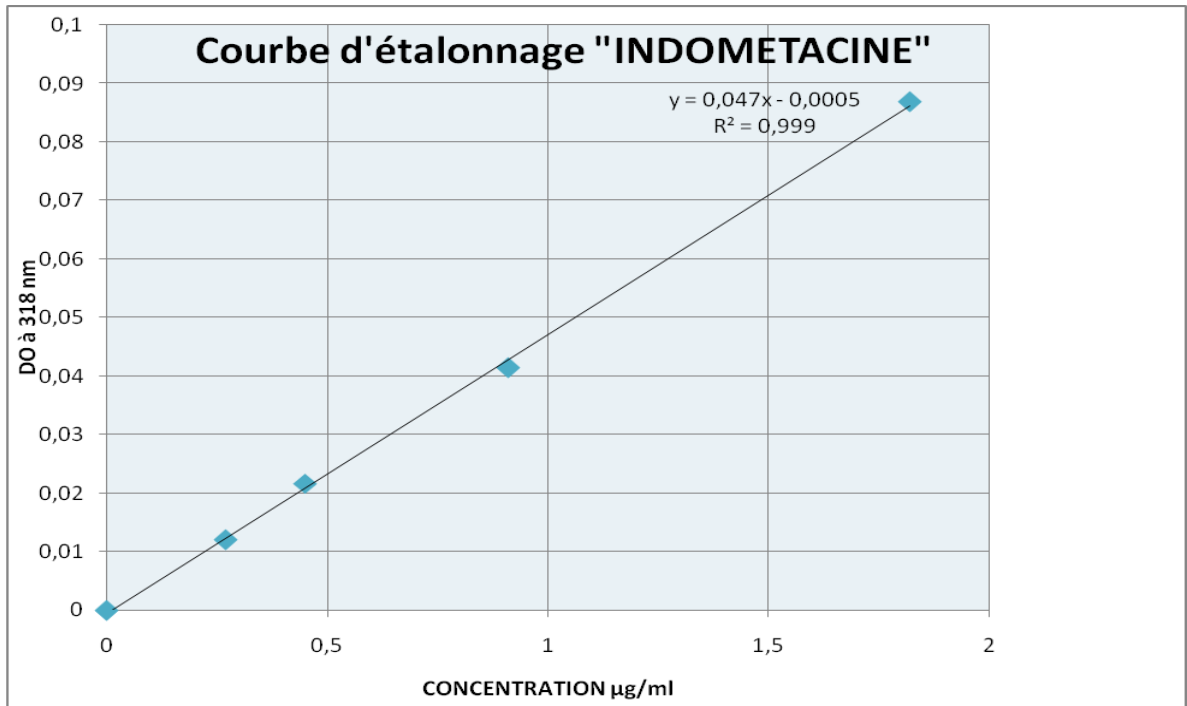
Satisfaisant Suffisant Mauvais

30/ Envisagez-vous un changement ?

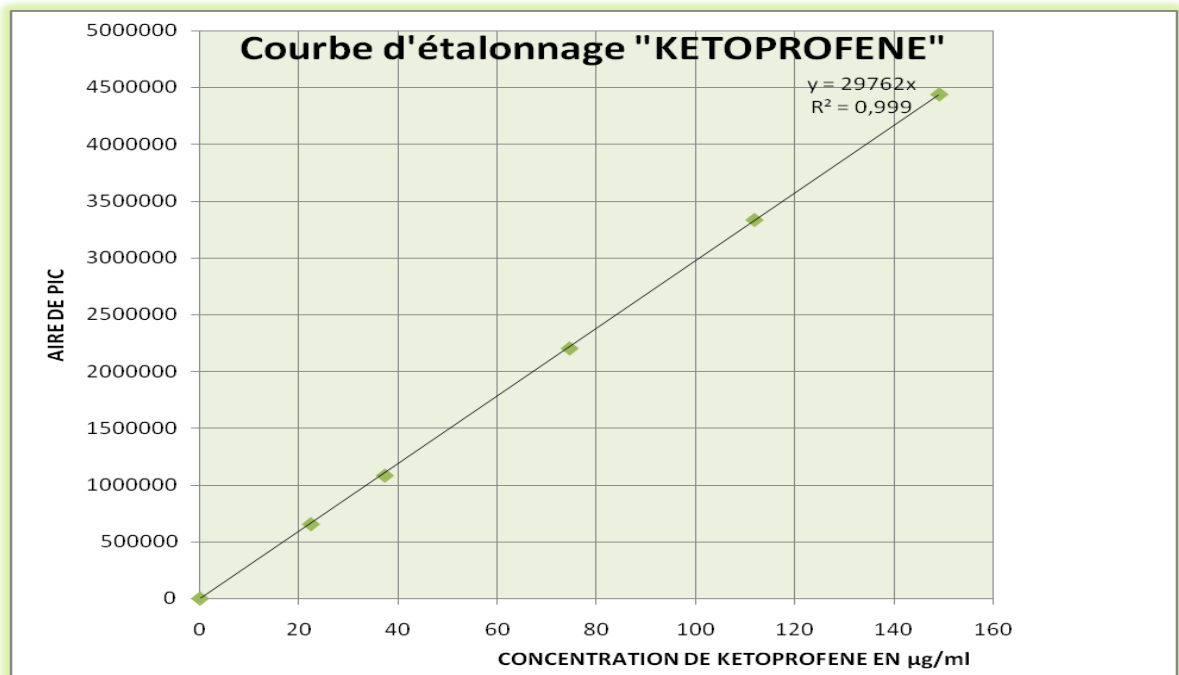
performance Santé/Sécurité Environnement
 Cout Réglementaire autres


.....

Annexe 8 : Courbe d'étalonnage de l'indométacine :




Annexe 9 : Courbe d'étalonnage de Kétoprofène





*Références
bibliographiques*



- [1] **Commission européenne. Groupe de travail sur le contrôle de médicaments et les inspections.** Intitulé Qualification et Validation .Version finale de l'annexe 15 du guide communautaire des bonnes pratiques de fabrication. **2001.**

- [2] **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA).** Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, **1993.**

- [3] **Inspectorat de la direction générale des produits de santé et des aliments.** Directive Sur La Validation Des Procédés De Nettoyage . *Santé Canada* .**2002.**

- [4] **ICH .** Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients Q7 . 12.7, 12.8. *4ème version* . **2000.**

- [5] **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps).** Ligne directrice 15 : qualification et validation .bonnes pratiques de fabrication. *Bulletin Officiel* .N° **2009/9 bis.**

- [6] **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps).** Ligne Directrice 9 : liquides, crèmes et pommades .bonnes pratiques de fabrication. *Bulletin Officiel* .N° **2009/9 bis.**

- [7] **A.LE.HIR.** *Abrégé de Pharmacie galénique* . Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. *8ème édition.* **2001.**

- [8] **Active pharmaceutical ingredients committee.** Guide to cleaning validation in active pharmaceutical ingredient manufacturing plants. September **1999.**

- [9] **Organisation mondiale de la santé .**Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). Partie 2 : Validation. **1997.**

- [10] **F.Laban , M.Cauwe, V.Champault, P.R.Dampfhofer, E.Delestre, S.Detoc, F.Durand, M.J.Girault, L.Grillet, A.Loret, C.Martin.Delory, P.Michel, C.Nivet, A.Picaut, E.Prevost, M.Sarradin, R. De La Tour, P.Trotemann Et J.Willems.** Validation Des Procédés De Nettoyage. Rapport D'une Commission SFSTP . *S.T.P. Pharma Pratiques* 6 .**1996** , 1 : 5-40.

- [11] **Commission SFSTP, M.Bousquet-Bedu, F.Laban, J.Albadine, M.N.Bonvarlet, M.Collard, C.Gonclaves, A.Leclerc, G.Lemeland, F.Morvan, M.H.Oursel, M.Perreau, M. Viguiet-Freeman.** Méthodes De Prélèvement Et Méthodes Analytiques Pour Le Contrôle Et/Ou La Validation Du Nettoyage. *S.T.P. Pharma Pratiques*. Volume 15. **Janvier/Février 2005**, 1.
- [12] **International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for humane use (ICH).** Validation of analytical procedures. Q2A, Q2B. **2000**.
- [13] **PHARMACOPEE EUROPEENNE 6.5.** Contrôle microbiologique des produits non stériles. 2.6.12 et 2.6.13. *6^{ème} édition*. **01/2008**, 5075-5084.
- PHARMACOPEE EUROPEENNE 6.0.** Qualité Microbiologique Des Preparations Pharmaceutiques. 5.1.4. *6^{ème} édition*. **01/2008**, .567-569
- [14] **Szabolcs Fekete, Jenô Fekete, Katalin Ganzler.** Validated UPLC method for the fast and sensitive determination of steroid residues in support of cleaning validation in formulation area. *Journal of pharmaceutical and biomedical Analysis*. **2009**, 49:833-838.
- [15] **World health organization.** Quality assurance of pharmaceuticals. Good manufacturing practices and inspection . *Volume 2. 2nd édition* .**2007**.
- [16] **PHARMACOPEE EUROPEENNE 6.0.** Préparations rectales, préparations semi-solides pour application cutanées, préparations vaginales. *6^{ème} édition*. **01/2008**, 804-810.
- [17] **Destin A.LEBLANC.** Validated Cleaning Technologies For Pharmaceutical Manufacturing. **2000**.

- [18] **M.N Leclercq Perlat, J.P. Tissier, J.Y. Leveau, J.F Mescle, M. Bouix, T.Benezech, C.Bousser, M.Bitner, J.C. Catonne, R.Tournier, M. Lalande, Remy Zusatz, Guy Montlahuc, A.Gillet,J. Criquelion, F.Durand, F.Olivier, G.Rauwel, F.Sabat,J.Vincent, H.G.Kessler ,M.N Bellon Fontaine, A.Vernhet, L.Lavielle.** Nettoyage ,Désinfection Et Hygiene Dans Les Bioindustries. **1999.**
- [19] **Gil Bismuth, Shosh Neumann .** Cleaning validation. A practical approach. *CRC Press LLC.* **2000.**
- [20] **William E.Hall .** Validation and Verification Of Cleaning Processes. *Pharmaceutical process validation.* **2003.**
- [21] **Tatiana Tatit Fazio,Anil Kumar Singh, Erika Rosa Maria Kedor Hackmann, Maria Inês Rocha Miritello Santoro.** Quantitative Determination And Sampling Of Azathiopirine Residues For Cleaning Validation In Production Area . *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* **2007,43 :1495-1498.**
- [22] **PHARMACOPEE EUROPEENNE 6.5.** Solvants résiduels. 5.4. *6^{ème} édition.* **01/2008 .**
- [23] **Robert A. Nash AND Alfred H. Watchter.** Pharmaceutical Process Validation . *An International Third Edition , Revised And Expanded. Drugs And The Pharmaceutical Sciences. Volume 129.* **2003.**
- [24] **R. Brunkow , D.Haft , J.Hyde ,J.Lindsay, J.Mcentire, R.Murphy, J.Myers, K.Nichols, B.Terranova, J.Voss, E.White.** Cleaning And Cleaning Validation: A Biotechnology Perspective. *Interpharm /CRC.***1996.**
- [25] **Bureau Pour La Connaissance Des Marches Industriels (BCMI).** Guide De L'ultra-Propreté. *6ème édition.* **2008-2009.**
- [26] **Destin A.Leb Blanc.** Cleaning validation. Practical compliance solutions for pharmaceutical manufacturing . *Volume 2.* **2008.**

- [27] **Gary L. Fourman and Michael V. Mullen** .Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations. *Pharmaceutical technology*.April 1993.
- [28] **Aaron A . Urbas, Robert A. Lodder** .In Situ Spectroscopic Cleaning Validation. *Pharmaceutical Validation. NIR news Vol.14 N°.2. 2003.*
- [29] **Bouklouze. A , Digua K.** Démarche statistique de la validation analytique dans le domaine pharmaceutique (Méthodologie et exemple pratique) . *Les technologies de laboratoire .N°1. 2006.*
- [30] **James Swarbrick, James C.Boylan.** Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. *Second Edition. Volume 3. 2002.*
- [31] **Wilfredo Rest,Darimar Hernandez,Rosamil Rey, Hector Colon, José Zayas.** Cleaning validation 2: Development and validation of an ion chromatographic method for the detection of traces of CIP-100 detergent. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2007,44:265-269.*
- [32] **Sarfaraz Niazi.** Handbook Of Pharmaceutical Formulations : Over The Counter Products . *Volume 5.CRC press LLC.2004.*
- [33] **AFSSAPS** . Liste des Excipients à Effet Notoire selon le Guideline Européen 2003 .
5 mai 2008.
- [34] **M.OVALS , L.Y. LIAN** . Setting Cleaning Validation Acceptance Limits for Topical Formulations. *Pharmaceutical Technology. Volume 32. Issue 1. Janvier 2008.*
- [35] **Vidal 2007.**
- [36] **AFSSAPS.** Gel Ketum® contenant du kétoprofène : suspension de la décision de l’Afssaps portant sur l’autorisation de mise sur le marché.
27/01/2010 .

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 humain.*
- *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 بالثقل العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوزاع 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 إلى 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.

"والله على ما أقول شهيد"



تقييم تنظيف آلات إنتاج الأشكال الصيدلانية شبه الصلبة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: هند مورنا

المزادة في: 24 يوليوز 1985 بالجديدة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تلوث تقاطعي – ضوابط التنظيف – تقييم
أشكال صيدلانية شبه صلبة – أسوأ حالة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: عبد العزيز بوكلوز
مشرف	أستاذ في علم التطبيقات الصيدلانية السيد: يحيى الشراح
أعضاء	أستاذ في علم الصيدلة السيد: العربي بن رمضان
عضو شرفي	أستاذ مبرز في التحليل الكيميائي السيد: بدر الدين الميموني
	أستاذ مبرز في علم الطفيليات السيد: محمد أكيود