

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTÉ DE MÉDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

# METHODOLOGIE DE MAITRISE DE LA QUALITÉ DE L'AIR EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juillet 2017.

Présenté par :

- NYENDE SOPHIA
- MANGENI MOSES HAJUSU

Devant le jury :

Pr. R. BELOUNI

Pr. S. DJERMOUNE

Dr. N. AYACHI

Dr. BENGUERGOURA

Professeur en microbiologie

Maitre de conférence en  
pharmacie galénique

Maitre assistante en pharmacie  
galénique

Maitre assistant en chimie  
analytique

Président

Promotrice

Examinatrice

Examinatrice

## **REMERCIEMENTS**

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et bienveillant, qui nous a accordé la force, le courage et la patience d'accomplir ce Modeste travail.*

*En second lieu, à nos parents qui n'ont épargnés aucun effort pour nous éduquer et nous fournir tous les moyens nécessaires d'arriver à ce niveau dès notre plus tendre enfance.*

*Nous tenons à remercier du fond du Cœur:*

*Notre promotrice **Pr. Salima Djermoune** qui nous a énormément aidé à achever ce travail, que ce soit par ses conseils, ses orientations, sa disponibilité, et sa gentillesse qui nous a redonné à chaque fois la volonté et la force de travailler;*

*La directrice Technique de la production Saidal à Gué de Constantine **Dr. Cheraitia Mouni**, qui nous a fourni un terrain de stage et aussi **Mme Abed Amina**, la pharmacienne responsable d'atelier de production des solutés massifs de son soutien et dévouement ;*

*Tous les membres de jury pour l'intérêt qu'ils ont portés à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions;*

*Nos enseignants tout au long de notre cursus qui nous ont facilité un tas des procédures et qui ont veillé à notre réussite ;*

*Enfin tous nos amis et collègues, ainsi que ceux qui ont contribué de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.*

## ***Dédicace***

*À mes chers parents, qui ont résumé leur succès dans le mien, qui m'a appris le sens de la vie, pour leur confiance en moi, leur amour éternel, leur sacrifices et encouragement.*

*Que Dieu vous garde pour nous*

*À mes frères et sœurs : Bahati, Mark, Mesarch, Sherry et Taaka pour leurs encouragement et motivation.*

*À mon oncle Mr. Were Milton, ma tante Jane pour leur aide énorme tout au long de mon cursus*

*À Kawooya et Mark qui étaient là comme mon refuge pendant les moments d'étude insupportable*

*À ma cousine Nandecha pour sa présence toujours à mes côtés là où j'avais besoin.*

*À mes collègues et mes amies surtout : Sophie, Soumia, Khaoula, Irvine, Kaissa, Ahmed, Darwin, Melvin...*

*Je dédie le fruit de mon succès.*

***Moses***

## *Dédicace*

*To mum and Victoria. You mean the World to me.*

*Sophie*

|

# Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des annexes

Liste des abréviations

Glossaire

<b>1-Introduction et problématique .....</b>	<b>1</b>
<b>2- Objectif : .....</b>	<b>2</b>
<b>I-PARTIE THEORIQUE .....</b>	<b>3</b>
<b>CHAPITRE 1 : CONTAMINATION DE L’AIR .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Définition : .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Types de pollutions atmosphériques : .....</b>	<b>4</b>
<b>1.2.1 Sources de pollution : .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3 Salles blanches : .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3.1 Utilité : .....</b>	<b>6</b>
<b>1.3.2 Fonctionnement : .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3.3 Centrales de traitement d’air : .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3.4 Types de filtres utilisés : .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4 Sources de contamination dans les salles blanches : .....</b>	<b>9</b>
<b>1.4.1 Présence des sources de contamination : .....</b>	<b>9</b>
<b>1.4.2 Amplification microbienne : .....</b>	<b>10</b>
<b>1.4.3 Dissémination aérienne : .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5 Flore microbienne de l’air : .....</b>	<b>12</b>

1.5.1 Flore de base :	12
1.5.2 Flore accidentelle :	12
1.6 Sources et types de contamination dans un système d'air comprimé	13
1.6.1 Air atmosphérique	13
1.6.2 Compresseur d'air	13
1.6.3 Systèmes de stockage de l'air comprimé et la conduite de distribution	14
1.7 Mesure de la contamination de l'air	14
1.8 Maîtrise de la contamination de l'air :	15
1.8.1 Personnel :	16
1.8.2 Locaux :	17
1.8.3 Environnement :	18
1.9 Bonnes Pratiques De Fabrication (BPF) :	18
1.10 Règles d'habillement	20
<b>CHAPITRE 2 : PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS NON STÉRILES</b>	<b>22</b>
2.1 Voies d'administration des médicaments non stériles :	22
2.1.1 Voie orale :	22
2.1.2 Voie rectale :	24
2.1.3 Voie vaginale :	25
2.1.4 Voie respiratoire :	25
2.1.5 Voie cutanée :	26
2.1.6 Voie transdermique :	26
2.2 Qualité microbiologique des préparations Pharmaceutiques :	26
2.2.1 Préparations obligatoirement stériles ou étiquetées « stériles » :	26
2.2.2 Qualité microbiologique des substances pour usage pharmaceutique non stérile :	26
2.2.3 Médicaments à base de plantes :	29
<b>CHAPITRE 3 : PRÉPARATIONS DE MÉDICAMENTS STÉRILES</b>	<b>31</b>

<b>3.1 Voies d'administration des médicaments stériles :</b>	<b>31</b>
<b>3.1.1 Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale :</b>	<b>31</b>
<b>3.1.2 Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire :</b>	<b>34</b>
<b>3.2 Zones de Préparation des médicaments stériles :</b>	<b>36</b>
<b>3.3 Stérilisation terminale :</b>	<b>37</b>
<b>3.3.1 Définition :</b>	<b>37</b>
<b>3.3.2 Courbe de décroissance bactérienne :</b>	<b>37</b>
<b>3.3.3 Champs d'application de la stérilisation :</b>	<b>38</b>
<b>3.3.4 Modes de stérilisation finale :</b>	<b>38</b>
<b>3.4 Stérilisation par filtration :</b>	<b>52</b>
<b>3.4.1 Filtration stérilisante des solutions :</b>	<b>52</b>
<b>3.4.2 Filtres stérilisants :</b>	<b>53</b>
<b>3.4.3 Conduite de la filtration stérilisante :</b>	<b>54</b>
<b>3.4.4 Filtration stérilisante de l'air :</b>	<b>54</b>
<b>3.4.5 Validation d'une filtration stérilisante :</b>	<b>57</b>
<b>3.5 Contrôle de stérilité :</b>	<b>57</b>
<b>3.5.1 Choix des milieux de culture :</b>	<b>57</b>
<b>3.5.2 Méthodes :</b>	<b>58</b>
<b>CHAPITRE 4: PRÉPARATION ASEPTIQUE</b>	<b>59</b>
<b>4.1 Charge particulaire ou comptage particulaire :</b>	<b>59</b>
<b>4.1.1 Comptage particulaire :</b>	<b>59</b>
<b>4.1.2 Classes de propreté :</b>	<b>60</b>
<b>4.2 Les isolateurs :</b>	<b>62</b>
<b>4.3 Validation du procédé aseptique par Media-Fill test :</b>	<b>64</b>
<b>4.3.1 Validation initiale :</b>	<b>64</b>
<b>4.3.2 Validation périodique :</b>	<b>64</b>

4.4 Nettoyage des locaux :.....	65
4.4.1 Contrôle de la propreté des locaux de préparation :.....	65
4.5 Qualification initiale et continue des opérateurs :.....	66
4.6 Flux du matériel et flux des personnes :.....	66
4.7 Règles de travail sous flux d'air laminaires :.....	67
4.8 Fonctionnement de l'équipement : .....	67
<b>II- PARTIE PRATIQUE .....</b>	<b>68</b>
<b>CHAPITRE 1 : Matériel et méthode .....</b>	<b>69</b>
1.1 Présentation du groupe Sidal: .....	69
1.2 Gamme de production de l'unité SAIDAL Gué de Constantine : .....	70
1.3 Analyse et évaluation de la qualité de l'air des processus de production de SAIDAL Gué de Constantine.....	70
1.4 Description des processus de fabrication des formes obligatoirement stériles .....	71
1.4.1 Atelier de production des Solutés Massifs Poches (SMP) .....	71
1.5 Description du processus de production des formes non obligatoirement stériles .....	72
1.5.1 Atelier de production des formes sèches.....	72
1.5.2 Atelier de production des suppositoires .....	73
<b>CHAPITRE 2 : Résultats et discussions .....</b>	<b>74</b>
2.1 Répertoire des normes qualitatives applicables au traitement de l'air .....	74
2.2 Contrôles particulières : .....	79
2.3 Contrôles bactériologiques :.....	80
2.4 Contrôle aéraulique : .....	81
2.5 Monitorings des ZAC des SMP de SAIDAL Gué de Constantine.....	82
2.5.1 Monitoring microbiologique des ZAC .....	82
2.5.2 Monitoring particulière de l'air ambiant des ZAC.....	87
2.5.3 Monitorings dans le local de pesée .....	87

2.5.4 Monitorings dans le local de préparation .....	87
2.5.5 Monitorings dans le local de soutirage .....	89
2.5.6 Monitorings dans la salle d'étiquetage, de Contrôlé et d'emballage .....	90
2.5.7 Évaluation de la qualification du personnel des ZAC .....	90
2.5.8 Évaluation du flux des matières dans les ZAC .....	91
2.6 Monitorings dans les locaux de fabrication des formes non stériles.....	92
2.6.1 Monitorings dans le local de fabrication des formes sèches .....	92
2.6.2 Monitorings dans le local de fabrication des suppositoires .....	93
2.6.3 Monitorings dans le local de fabrication des ampoules .....	94
2.7 Normes de Monitorings des locaux à Sidal Gué de Constantine .....	95
3-CONCLUSION .....	96

## **Bibliographie**

## **Annexes**

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Principales sources de la pollution atmosphériques.....	5
<b>Tableau 2</b> : Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles.....	28
<b>Tableau 3</b> : Procédés d'obtention des préparations stériles.....	37
<b>Tableau 4</b> : Nombre de survies en fonction de la durée de chauffage. ....	40
<b>Tableau 5</b> : Limites de contamination particulaire de la norme Fédéral Standard(FS) 209.....	74
<b>Tableau 6</b> : Normes AFNOR et leur flux de l'air correspondant.....	75
<b>Tableau 7</b> : Classes de ZAC et leurs limites correspondantes des Particules Donnant Naissance à une Colonie (PDNC). ....	75
<b>Tableau 8</b> : Classification selon le nombre Maximum de particules /m <sup>3</sup> .....	75
<b>Tableau 9</b> : Limites recommandées de contamination microbiologique en activité .....	76
<b>Tableau 10</b> : Taux de renouvellement de l'air, pression différentielle par classe .....	76
<b>Tableau 11</b> : Classification particulaire selon la Norme ISO 14644-1.....	77
<b>Tableau 12</b> : Programme d'essais pour démontrer la conformité aux limites de concentration de particules.....	78
<b>Tableau 13</b> : Programme d'essais complémentaires pour toutes les classes.....	78
<b>Tableau 14</b> : Équivalence des Normes internationales de classification partiulaire.....	79
<b>Tableau 15</b> : Résultats obtenus après exposition des boites de pétri.....	82
<b>Tableau 16</b> : Résultats obtenus après control microbiologique des surfaces par écouvillonnage .....	84
<b>Tableau 17</b> : Résultats obtenus après control microbiologique du personnel par empreinte gélosée.....	86
<b>Tableau 18</b> : Comparaison entre l'ambiance climatique préconisée de la salle de pesée et celle observée à Saidal Gué de Constantine.....	87
<b>Tableau 19</b> : Comparaison entre l'ambiance climatique préconisée de la salle de préparation et celle observée à Saidal Gué de Constantine.....	88
<b>Tableau 20</b> : Comparaison entre l'ambiance climatique préconisée de la salle de soutirage et celle observée à Saidal Gué de Constantine.....	89
<b>Tableau 21</b> : Comparaison entre l'ambiance climatique préconisée de la salle d'étiquetage, contrôle et emballage et celle observée à Saidal Gué de Constantine.....	90
<b>Tableau 22</b> : Évaluation du niveau de maitrise de la qualification du personnel.....	91
<b>Tableau 23</b> : Évaluation du degré de maitrise du flux des matières.....	92

<b>Tableau 24</b> : Comparaison entre l’ambiance climatique préconisée dans les salles de production des formes sèches par BPF et celle observée à Saidal Gué de Constantine.....	92
<b>Tableau 25</b> : Comparaison entre l’ambiance climatique préconisée de la salle de production des suppositoires et celle observée à Saidal Gué de Constantine .....	93
<b>Tableau 26</b> : Comparaison entre l’ambiance climatique préconisée de la salle de fabrication des ampoules buvable et celle observée à Saidal Gué de Constantine.....	94
<b>Tableau 27</b> : Équivalence des normes internationales de référence à SAIDAL Gué de Constantine.....	95
<b>Tableau 28</b> : La Liste des points critiques.....	107
<b>Tableau 29</b> : Exemples de modes de fonctionnement du système aéraulique.....	110

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Photo d'une salle blanche.....	6
<b>Figure 2</b> : Configuration CTA salle blanche.....	9
<b>Figure 3</b> : Tenue vestimentaire, habillage en classe A et B.....	17
<b>Figure 4</b> : schéma du prélèvement de médicament à l'aide d'une seringue pour administration parentérale.....	34
<b>Figure 5</b> : courbe de survie des microorganismes à un traitement thermique de durée « D » .....	40
<b>Figure 6</b> : Destruction des spores de Clostridium Botulinum par la chaleur. ....	41
<b>Figure 7</b> : Stérilisateur Poupinel.....	43
<b>Figure 8</b> : Image d'un autoclave .....	44
<b>Figure 9</b> : Processus de stérilisation à l'autoclave .....	45
<b>Figure 10</b> : Stérilisateur à la vapeur sous pression en continu.....	46
<b>Figure 11</b> : Stérilisateur UV.....	47
<b>Figure 12</b> : Schéma d'une installation industrielle.....	48
<b>Figure 13</b> : Types de filtres.....	53
<b>Figure 14</b> : Mécanismes de la filtration stérilisante .....	54
<b>Figure 15</b> : schéma de la structure d'un filtre HEPA.....	56
<b>Figure 16</b> : Image de filtres à très haute efficacité (HEPA) .....	56
<b>Figure 17</b> : Principe d'opération d'un isolateur.....	63
<b>Figure 18</b> : Photo d'isolateur en plastique rigide.....	63
<b>Figure 19</b> : Gamme de production à l'unité Saidal à Gué de Constantine.....	70
<b>Figure 20</b> : Schéma de processus fabrication des formes obligatoirement stérile.....	71
<b>Figure 21</b> : Processus de fabrication des formes sèches.....	72
<b>Figure 22</b> : Schéma de processus de production des suppositoires.....	73

## Liste des Annexes

<b>ANNEXE 1</b> : Contrôle microbiologique par exposition des boites de pétri.....	101
<b>ANNEXE 2</b> : La composition des milieux de cultures de contrôle microbiologique de l'air à Saidal (Gué de Constantine) .....	102
<b>ANNEXE 3</b> : Contrôle microbiologique par aspiration de l'air.....	104
<b>ANNEXE 4</b> : Les exigences de flux personnel aux zones d'atmosphère contrôlée.....	105
<b>ANNEXE 5</b> : Contrôle microbiologique des surfaces par écouvillonnage.....	107
<b>ANNEXE 6</b> : Contrôle microbiologique des surfaces par gélose de contact.....	109
<b>ANNEXE 7</b> : Tableau 32: Exemples de modes de fonctionnement du système aéraulique.....	110
<b>ANNEXE 8</b> : Contrôle microbiologique du personnel par empreinte gélosée .....	111
<b>ANNEXE 9</b> : Monitoring particulière de l'air ambiant des zones à atmosphère contrôlée des SMP .....	112

## Liste des abréviations

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**AFNOR** : Association Français de Normalisation

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication

**BS**: British Standard

**pvt**: Prélèvement

**CF**: Cubique Foot

**CFU**: Colony Forming Unit

**CIP** : Clean In Place

**CTA** : Centre de traitement de l'air

**CVC** : Chauffage, Ventilation et Climatisation

**DGAT** : Dénombrement des germes aérobies totaux

**DMLT** : Dénombrement des moisissures/levures totales

**DOP** : Dioctylphtalate

**EPPI** : Eau Préparation parentérale injectable

**FS**: Fédéral Standard

**GMP**: Good Manufacturing Practice

**GPEM** : Groupement Pour l'Etude de marches

**HAP**: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

**HEPA**: High Efficiency Particulate Air Filter

**HVAC**: Heating ventilation and air conditioning

**IM** : Intramusculaire

**ISO** : International Organization for Standardization

**IV** : Intraveineuse

**MA** : Maitre assistant

**MCA** : Maitre de conférence catégorie A

**MP** : Matière Première

**NF** : Norme Française

**NEP** : Nettoyage en place

**PA** : Principe Actif

**PCA** : Pharmacie Centrale Algérienne

**PDNC** : Particules Donnant Naissance à une Colonie

**PIC/S**: Pharmaceutical Inspection Committee scheme

**SAS** : Special Airlock System

**SC** : Sous cutané

**SEP**: Stérilisation en place

**SIP** : Sterilization In Place

**SMP** : Solutés Massif Poche

**SNIC** : Société Nationale des Industries Chimiques

**SOP**: Standard Operating Procedures

**ULPA**: Ultra Low Particulate Air Filter

**VDI** : Verband Deutscher Ingenieure

**ZAC** : Zone d'atmosphère contrôlée

**V/H** : Volume/ Heure

**R1-R2-R3-R4** : Positions d'échantillonnage dans la salle de remplissage

**M1-M2-M3-M4** : Positions d'échantillonnage à la machine clear-flex

**C1-C2-C3-C4** : Positions d'échantillonnage dans la salle des cuves

**P1-P2** : Positions d'échantillonnage dans la salle de pesée

**T°** : Température

**TxB** : Taux de Brassage ;

**S/A** : Soufflage/ Ambiance

**H.R.** : Humidité Relative

## Glossaire

**Salle propre (salle blanche) :** Selon ISO 14644-1, est une salle où la concentration particulière de l'air est maîtrisée et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la génération et la rétention des particules à l'intérieur de la pièce, et dans laquelle les paramètres tels que la température, l'humidité et la pression sont contrôlés comme il convient.

**Zone propre :** Espace dédié où la concentration particulière est maîtrisée et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la génération et la rétention des particules à l'intérieur de la pièce, et dans laquelle les paramètres tels que la température, l'humidité et la pression sont contrôlés comme il convient.

**Colmatage :** C'est un phénomène par lequel un système poreux ou filtrant se retrouve obstrué, bouché, jointés, empêchant le passage du fluide qui pouvait le traverser.

**SAS :** Espace clos, munis de deux ou de plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces (par exemple différentes classes d'environnement), afin de contrôler le flux d'air entre les pièces lors des entrées et des sorties.

**Particule ultrafine :** Particule dont le diamètre équivalent est inférieur à 0,1 µm

**Microparticule :** Particule dont le diamètre équivalent est supérieur à 5 µm

**Installation :** Salle propre ou une ou plusieurs zones propres avec toutes les structures associées, les systèmes de traitement d'air, les services et servitudes.

**Installation après construction :** Installation complète avec toutes les servitudes connectées et en fonctionnement, mais sans équipement ni matières de production et sans personnel présent.

**Installation « au repos » :** Installation complète, avec l'équipement de production installé et fonctionnant comme convenu entre le client et fournisseur, mais sans personnel présent.

**Installation « en activité » :** Installation fonctionnant selon le mode prescrit, avec l'effectif spécifié travaillant dans les conditions convenues.

**Surveillance :** Les observations effectuées par mesure conformément à une méthode définie et un plan visant à démontrer la performance d'une installation.

**Essai :** Une procédure définie pour déterminer la performance d'une installation ou d'un élément de celle-ci.

**Asepsie :** L'asepsie désigne l'absence de germes microbiens susceptibles d'entraîner l'apparition d'une infection.

**Stérilité :** La stérilité désigne l'absence totale de germes pathogènes et non pathogènes.

**Filtration :** Opération qui a pour but de séparer les contaminants particuliers ou microbiens d'un liquide ou d'un gaz à l'aide d'un milieu filtrant poreux.

**Normalisation :** cette phase est précédée d'une sanitisation, elle a pour but de porter la solution en continu dans tout le circuit de remplissage, au même titre que la solution préparée.

## 1-Introduction et problématique

Selon la définition du dictionnaire pharmaceutique de l'OMS et celle de la Directive européenne 65/65, un médicament est « **toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament** ». [1]

Le processus de développement d'un médicament est une entreprise longue (12 à 15 ans), difficile et coûteuse. Il passe par les étapes suivantes : **recherche ; découverte de la molécule, études précliniques ; études toxicologiques ; études cliniques** (Phases I, II et III) ; **préformulation ; formulation**. [2]

Dans le dossier d'A.M.M internationale autorisé par l'OMS figure deux catégories principales de médicaments : les médicaments non listés « **Over The Counter** » et les médicaments listés « substances vénéneuses ». Parmi les médicaments listés, nous avons ceux classés dans la **liste I** « produits présentant un risque élevé pour la santé ou toxique » ; la **liste II** « produits présentant un risque limité ou produits nocifs » et **les stupéfiants** « les médicaments susceptibles d'entraîner des toxicomanies ». Tous les médicaments listés sont prescrits sur l'ordonnance médicale obligatoirement et les règles législatives sont de plus en plus strictes lorsqu'on passe de la **liste II** à la **liste I** et aux **stupéfiants**.

Compte tenu de la dangerosité des médicaments leur production doit être systématiquement sécurisée. Les fabricants de médicaments sont obligés de suivre les exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ce sont des lignes directrices qui réglementent le **système qualité pharmaceutique ; le personnel ; les locaux et matériel ; la documentation ; la production ; le contrôle de la qualité ; les activités externalisées ; les réclamations et les rappels de médicaments et l'auto-Inspection**. [3]

Par ailleurs, les médicaments sont classés en deux grandes catégories, les médicaments stériles et les médicaments non obligatoirement stériles. Comme leur nom l'indique, les

médicaments stériles doivent être stériles soit absence totale de microorganismes. Pour atteindre cet objectif l'industrie pharmaceutique fait appel à l'industrie du stérile.

Cependant, pour les médicaments non obligatoirement stériles il est admis une certaine quantité de germes non pathogènes mais aucun germe pathogène. En effet, la présence de certains micro-organismes dans des préparations non stériles peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit, et constitue un danger potentiel pour la santé du patient. Les fabricants sont donc tenus d'assurer une faible charge microbienne (bio charge) dans les formes pharmaceutiques finies, par la mise en œuvre des textes en vigueur sur les **BPF** au cours de la fabrication, de la conservation et de la distribution des préparations pharmaceutiques

## 2- Objectif :

L'objectif général de notre travail est de maîtriser ces différentes technologies pour le traitement de l'air afin de maîtriser sa contamination particulaire en général et microbiologique en particulier.

La démarche que nous avons suivie pour atteindre cet objectif s'est faite en deux grandes étapes. La première était de connaître les différentes modalités de contamination de l'air dans et les paramètres à maîtriser afin d'assurer et conserver la qualité microbiologique des médicaments ainsi que les différentes normes applicables ISO, AFNOR, FS 209E. et notamment, les normes BPF/GMP qui définissent quatre classes de Zones d'Atmosphère Contrôlée de fabrication de médicaments obligatoirement stériles ou non stériles c'est-à-dire : **A**, **B**, **C** et **D**. Ces classes définissent l'environnement optimale de fabriquer de chaque catégorie des médicaments comme indiqué dans le BPF de l'OMS que nous avons comparée avec les autres normes citées ci-dessus.

Dans la deuxième partie de notre travail nous avons élaboré une grille d'évaluation pour estimer le degré de conformité de l'unité Gué de Constantine SAIDAL aux précautions recommandées pour sécuriser l'atmosphère de production des médicaments stériles et non stériles.

# I-PARTIE THEORIQUE

---

## CHAPITRE 1 : CONTAMINATION DE L'AIR

---

### 1.1 Définition :

C'est une altération de la qualité de l'air par des agents chimiques, biologiques ou physiques ayant des conséquences préjudiciables sur la santé humaine, les êtres vivants, le climat, ou les biens matériels.

Les polluants peuvent être d'origine naturelle ou d'origine anthropique. La pollution peut concerner l'air atmosphérique ou l'air des espaces clos (usines, bureaux).

La dégradation de l'air résulte généralement de la combinaison d'un cocktail de polluants tels que des particules en suspension, ou autres substances dont les degrés de concentration et les durées de présence sont suffisants pour produire un effet toxique et/ou écotoxique.

### 1.2 Types de pollutions atmosphériques :

On compte aujourd'hui des dizaines de milliers de molécules différentes, polluants avérés ou suspectés qui, pour beaucoup, agissent en synergie entre eux et avec d'autres paramètres (ultraviolets solaire, hygrométrie, acides, etc.). Cette pollution atmosphérique (ou intérieure) est un enjeu de santé publique, au niveau mondial comme individuel.

Cette pollution peut revêtir de multiples formes et être :

- Brève ou chronique
- Visible (fumée) ou invisible (pesticides dans l'air, benzène de l'essence)
- Émise massivement ou en faible dose
- Émise en quantité dispersée (exemple : pollution émise par les centaines de millions de pots d'échappement)
- locale et émise par une source fixe (exemple : cheminée, usine), ou émise par des sources mobiles (épandeurs de pesticides, transport routier, maritime ou aérien), l'ensemble de ces sources contribuant à une pollution globale intérieure ou extérieure (exemple :

augmentation de l'effet de serre due au CO<sub>2</sub> ou composés organiques volatils dans l'espace domestique) ;

- Naturelle (exemple : gaz volcaniques) ou d'origine anthropique.

### 1.2.1 Sources de pollution :

- **Anthropiques** : émissions des poêles et chaudières (chauffage domestique, notamment le chauffage au bois, et le chauffage industriel), moteurs (trafic routier, maritime et aérien), usines (industries des produits chimiques et pharmaceutiques, des peintures et des enduits, usines d'incinération...), agriculture, etc. ;
- **Naturelles** : volcanisme, érosion éolienne, émissions naturelles de méthane (marécages).

Le tableau suivant(tab.1) donne les principales sources de polluants atmosphériques :

**Tableau 1 : Principales sources de la pollution atmosphériques [4]**

Polluant	Principales sources primaires
Dioxyde de soufre (SO <sub>2</sub> )	Industrie
Oxydes d'azote (NO <sub>x</sub> ) dont le dioxyde d'azote (NO <sub>2</sub> )	Transport routier
Ozone (O <sub>3</sub> )	Pas de sources directes
Particules de diamètre inférieur à 10 µm (PM <sub>10</sub> )	Résidentiel, industrie, agriculture, transport routier
Particules de diamètre inférieur à 2,5 µm (PM <sub>2,5</sub> )	Résidentiel, chauffage au bois en particulier
Monoxyde de carbone (CO)	Résidentiel, industrie
Benzène (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	Résidentiel, transport
Arsenic (As)	Industrie
Cadmium (Cd)	Industrie
Nickel (Ni)	Industrie

Plomb (Pb)	Transport routier, industrie
Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), principalement le benzo[a]pyrène.	Résidentiel, chauffage au bois principalement

La pollution de l'air résulte donc principalement des installations de chauffage, des centrales thermiques et des installations industrielles, des moyens de transport dont les véhicules à moteur (sauf ceux électrique) et de l'agriculture.

### 1.3 Salles blanches :

Une salle blanche (**ou plus exactement salle propre selon la norme ISO 14644-1**) est une pièce ou une série de pièces où la concentration particulaire est maîtrisée afin de minimiser l'introduction, la génération, la rétention de particules à l'intérieur, généralement dans un but spécifique industriel ou de recherche scientifique. Les paramètres tels que la température, l'humidité et la pression relative sont également maintenus à un niveau précis. [5]

Le figure ci-dessous (fig.1) montre un exemple d'une salle blanche :



**Figure 1 : Photo d'une salle blanche [5]**

#### 1.3.1 Utilité :

Les salles blanches sont utilisées dans les domaines sensibles aux contaminations environnementales telles que la fabrication des dispositifs à semi-conducteurs, les biotechnologies et d'autres domaines de la biologie, l'industrie agroalimentaire, généralement dans les salles de tranchage, la construction d'engins spatiaux, **la préparation des produits pharmaceutiques stériles**, la construction d'optique ou de micro mécanismes, dans les **hôpitaux pour les blocs**

**opératoires ou de bactériologie.** Ces salles sont également utilisées dans le cadre de la recherche médicale pour la fabrication de radioéléments.

### 1.3.2 Fonctionnement :

L'air entrant dans la salle blanche peut être filtré selon différents niveaux de tailles d'éléments indésirables ; de la poussière, jusqu'à des tailles de trente fois inférieures à une cellule humaine. Pour limiter le colmatage des filtres prématurément (technique et filtrage aéraulique), l'air ne repris en point bas dans la salle (aspiration), est filtré de nouveau dans une centrale de traitement d'air (CTA) puis renvoyé dans la salle (taux de brassage horaire), la plupart du temps par le haut. Ce flux d'air recyclé du haut vers le bas renouvelle le volume d'air total de la salle jusqu'à 60 fois par heure. Enfin, pour éviter la concentration du CO<sub>2</sub> rejeté par les personnes qui travaillent dans la salle et pour compenser les ouvertures de portes, environ 30 % d'air neuf sont rajoutés chaque heure (taux de renouvellement horaire), filtrés selon un procédé similaire au recyclage. Dans certaines zones, l'air est complètement neuf.

#### 1.3.2.1 Types de salles :

- Les **salles en surpression** par rapport à la pression atmosphérique pour éviter que divers polluants (poussières, bactéries...) puissent entrer, que l'on retrouve principalement dans l'industrie pharmaceutique et électronique ;
- Les **salles en dépression** par rapport à la pression atmosphérique pour éviter que divers contaminants (virus, bactéries, spores, ...) ne puissent sortir, dans ce cas l'air vicié extrait, passe à travers un filtre absolu avant d'être évacué vers l'extérieur.

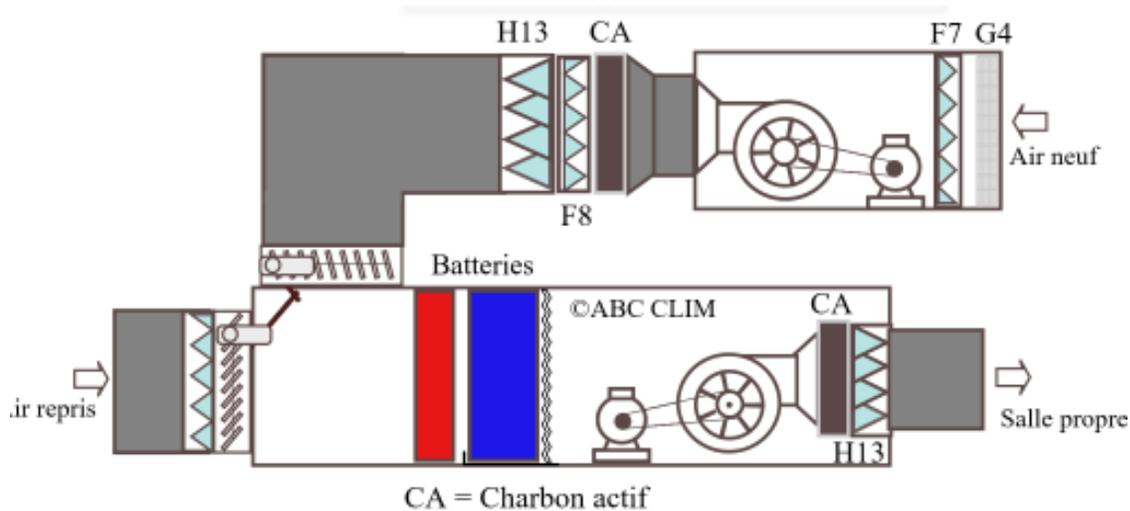
L'entrée et la sortie se font par l'intermédiaire d'un ou plusieurs SAS, quelquefois équipés d'une douche à air ou à eau, et de vestiaires. En effet, le corps humain produit une quantité importante de produits contaminants comme les poils, les cheveux, les cellules de peau morte. C'est pour cela que les opérateurs qui évoluent dans la salle blanche doivent être vêtus d'un équipement plus ou moins important suivant le degré de contamination et d'empoussièrement toléré. L'équipement peut comporter une combinaison, un couvre-cheveux (calotte), des gants, des chaussons, un masque, des sous-vêtements spécifiques, voire un scaphandre complet. Les outils utilisés à l'intérieur sont choisis pour produire le moins de particules possibles.

### 1.3.3 Centrales de traitement d'air :

Les salles blanches disposent de CTA, dont ces dispositifs permettent d'extraire, de renouveler et de traiter l'air. Munies de système de filtration ultra-performant, permettant une élimination des contaminants transportés par les équipements et personnels grâce au procédé de dilution. Selon les secteurs d'activité concernés, le système de traitement de l'air des salles blanches est à choisir en fonction des différents besoins, par exemple niveau d'humidification, de déshumidification, de maîtrise de la température ou de la filtration souhaitée. Les centrales de traitement de l'air sont composées en outre de batteries chaudes et froides permettant de contrôler la température et l'hygrométrie d'une salle propre. Organe important d'une CTA présent au sein d'une salle blanche, le ventilateur bien souvent centrifuge, assure la fonction débit/pression de l'air soufflé. Compte tenu des pertes de charges souvent importantes dans ce type d'installation les pressions disponibles sont souvent élevées. Le rapport entre le débit d'air soufflé et le volume de la salle propre s'appelle le taux de brassage, il est supérieur aux taux généralement utilisés en climatisation dit de confort. Il permet de réduire la concentration des contaminants

### 1.3.4 Types de filtres utilisés :

Les CTA (fig.2) présentes dans les salles blanches sont munies de filtres plus ou moins performants et placés dans un ordre bien précis. Les molécules de gros diamètre sont filtrées de prime abord. Les plus petites sont quant à elles, filtrées tout au long du processus mais particulièrement en fin de chaîne par un filtre de plus en plus précis. Les **filtres de catégories G (classes G1 à G4)** sont d'efficacité moyennes et retiennent les particules les plus grosses. Les **filtres de catégorie F (classes F5 à F9)** sont des filtres permettant d'arrêter des particules jusqu'à  $0.001 \mu\text{m}$  et servent aussi de protection pour les filtres absolus. Les **filtres dits absolus, de catégorie H (classes H10 à H14)** sont des filtres à hautes performances permettant la rétention de molécules véritablement fines. Utilisés pour stopper les contaminations moléculaires au sein des salles blanches, les filtres à charbons actifs ont la capacité de filtrer des virus de recherche ou encore de l'oxyde d'azote et certaines odeurs. [5]



**Figure 2 : Configuration CTA salle blanche [5]**

#### 1.4 Sources de contamination dans les salles blanches :

La contamination de l'air dépend de trois conditions essentielles :

- Présence des sources de contamination ;
- Amplification microbienne ;
- Dissémination microbienne.

Qui conduisent à une contamination soit permanente, soit le plus souvent transitoire de l'air ambiant, ou flore microbienne de l'air. [6]

##### 1.4.1 Présence des sources de contamination :

Les réservoirs microbiens sont distingués en :

- ✓ **Réservoirs vivants** : concernent les personnes présentes dans le local et les réservoirs inertes. Dans ces milieux de l'environnement, on trouve les micro-organismes saprophytes, bactéries et champignons microscopiques, qui sont très résistants dans les milieux extérieurs, et certains germes pathogènes ou commensaux d'origine humaine qui survivent en dehors de leur organisme hôte ;

- ✓ **Milieux secs** : comme les poussières et les supports inertes agglomérant où se fixent les micro-organismes qui sont composés des bactéries de gram positif (*Bacillus sp*, staphylocoques, entérocoques, actinomycètes...), des bactéries à gram négatif telles que *Actinebacter sp*, des spores des bactéries anaérobies gram positif et des champignons microscopiques ;
- ✓ **Milieux humides** : ils favorisent la survie des micro-organismes : bactéries à gram négatif comme les entérobactéries ou les *Pseudomonas* et espèces apparents, *Légionella sp*, mycobactéries atypiques, champignons microscopiques, virus tels que les entérovirus ou de l'hépatite A.

#### 1.4.2 Amplification microbienne :

C'est la multiplication active des bactéries présentes dans les réservoirs environnementaux ayant toutes les conditions nutritives, physico-chimiques, et biologiques nécessaires à la croissance de ces micro-organismes.

Les sites environnementaux de multiplication microbienne sont nombreux, d'autant plus si un entretien soigneux des installations techniques n'est pas assuré. Tous milieux humides, tout support, toutes eaux stagnantes peuvent être le siège de proliférations microbiennes, favorisés encore par la présence concomitante des matériels biodégradables ou des divers microorganismes (amibes libres...). Il est ainsi du réseau intérieur de distribution d'eau et des équipements sanitaires, et en particulier de l'eau chaude sanitaire, de l'eau des humidificateurs, des condensats de batteries froides des climatiseurs.

#### 1.4.3 Dissémination aérienne :

La perturbation mécanique, continue ou discontinue, des réservoirs microbiens permet de libérer les micro-organismes de leurs sources et d'être à l'origine d'une dissémination aérienne ou aéro-bio contamination. Ceci se rencontre lors de la toux ou d'éternuements d'un patient infecté. Ceci se rencontre aussi avec certains systèmes d'humidification par pulvérisation d'eau, lors du fonctionnement de douches ou de robinets, lors de la fragmentation du biofilm par une différence brutale de pression ou par un nettoyage des surfaces sans précautions particulières, lors de la manipulation d'un produit ou d'un matériel contaminé.

#### 1.4.3.1 vecteurs de l'aéro-bio contamination :

##### **A. Vecteurs d'origine humaine :**

- Les gouttelettes rhino-pharyngées : Émises lors de la parole, de toux ou de l'éternuement, sédiments plus ou moins vite selon leur diamètre, généralement compris entre 5 et 100  $\mu\text{m}$ .
- Les squames cutanées, de diamètre compris entre 5 à 30  $\mu\text{m}$  provenant de la desquamation permanent de la peau, les phanères (diamètre entre 20 et 30 $\mu\text{m}$ ) comprenant des particules de poils, d'ongles et autres dérivés protecteurs de l'épiderme, les particules et germes périnéaux sont présentes dans l'air ou dans poussières domestique.
- La présence d'un réservoir humain conduit à une contamination inéluctable de l'environnement. Dans une chambre d'un malade colonisé par les bactéries multi-résistantes (par exemple la staphylococcus aureus résistant à la meticiline), celles-ci sont retrouvées sur le mobilier, le linge et les sanitaires. La contamination de l'environnement dépend toutefois du site infectieux et du service hospitalier. Les infections urinaires, les infections de plaies opératoires ou les brûlures étendues sont des facteurs de risques de contamination de l'environnement du patient ainsi que des blouses et des gants personnels.

##### **B. Vecteurs environnementaux :**

- Les particules textiles se couvrent de microorganismes en raison de leur charge électrostatique. D'un diamètre supérieur à 10 $\mu\text{m}$ , elles vont sédimenter sur le sol avec remise en suspension éventuelle par les mouvements du personnel ou les flux d'air.
- Les poussières extérieures d'origine minérale ou végétale sont autant de vecteurs potentiels de biocontamination aérienne.
- Lors de travaux de démolition, construction et rénovation de bâtiments, la teneur de l'air en particules porteuses de spores d'Aspergillus (diamètre de 2 à 3 $\mu\text{m}$ ) est multipliée par un facteur 10000. Ces poussières s'accumulent dans les endroits difficilement accessibles au nettoyage tels que le coffrage de fenêtres, caches de radiateurs, rampes lumineuses, plinthes, grilles d'arrivée ou d'extraction d'air, faux

plafond... un dysfonctionnement des systèmes de ventilation, surtout par défaut de maintenance, favorise la colonisation des conduits d'air par des champignons filamenteux, notamment par l'aspergillus.

- Les particules viables liquides, présentes dans un bio aérosol, sont émises lors de la perturbation de tout milieu hydrique contaminé. Les gouttelettes d'un diamètre inférieur à 5µm pénètrent dans les voies respiratoires.

La dimension de la particule vectrice conditionne le temps durant lequel elle reste en suspension dans l'air et la distance qu'elle peut parcourir. Plus la particule est fine, plus longtemps elle persistera dans l'air et plus loin elle ira. La survie des *Légionella* dans un aérosol est de 2h lorsque l'humidité relative est égale à 65%. Les souches virulentes et en phase stationnaire de croissance ont un taux de survie supérieur à celui des autres souches. Le bacille tuberculeux conserve son pouvoir pathogène sur de longues distances.

### 1.5 Flore microbienne de l'air :

Elle est constituée d'une flore de base et d'une flore accidentelle.

#### 1.5.1 Flore de base :

Elle comprend les micro-organismes saprophytes, les plus résistants aux agressions du milieu extérieur. Elle provient essentiellement des milieux secs. Elle est composée de bactéries (*Bacillus sp*, staphylocoques, microcoques, sarcina) et de champignons microscopiques filamenteux : *Aspergillus sp*, *Cladosporium sp*, *Penicillium sp*, *Fusobacterium sp*, *Alternaria sp*, etc. qui suivent des variations saisonnières.

#### 1.5.2 Flore accidentelle :

Est à la fois d'origine humaine et hydro tellurique. Certains micro-organismes fragiles émis par l'homme (méningocoques, streptocoque hémolytique, certaines virus respiratoires...) ne se transmettent que par contact direct d'un individu à l'autre, d'autres sont plus résistants dans le milieu extérieur et sont, pour certains d'entre eux, choisis comme indicateurs de contamination humaine (staphylocoques, *E. coli*). Des micro-organismes de flore hydro-tellurique peuvent aussi être momentanément présents dans l'air (*Pseudomonas sp*. et espèces apparentées, *Legionella sp*, mycobactéries atypiques, champignons filamenteux...)

À distance de la source de contamination, le pouvoir pathogène de l'aérosol microbien dépend à la fois de la taille des particules émises, du nombre de micro-organisme émis et de leur survie dans le bio aérosol.

## 1.6 Sources et types de contamination dans un système d'air comprimé

Disposer d'une bonne compréhension des sources de contamination de l'air comprimé et des types de contaminants à réduire ou éliminer, constitue un facteur-clé du développement d'un système efficace d'air comprimé. Sur un système type d'air comprimé, dix contaminants principaux doivent être réduits ou éliminés afin de protéger le consommateur et de garantir un site de production à la fois sécurisé et rentable. Différentes sources sont à l'origine de ces contaminants.

### 1.6.1 Air atmosphérique

Les compresseurs absorbent d'importantes quantités d'air atmosphérique qui font pénétrer en continu des contaminants invisibles dans le système :

- Vapeur d'eau.
- Impuretés atmosphériques.
- Vapeur d'huile.
- Micro-organismes.

### 1.6.2 Compresseur d'air

En plus des contaminants absorbés depuis l'atmosphère, les compresseurs à lubrification par huile créent de petites quantités d'huile au cours du processus de compression. Cette huile apparaît sous les formes suivantes :

- Huile liquide.
- Aérosols huileux.
- Vapeur d'huile.

Après compression, le réfrigérant final refroidit l'air, condense la vapeur d'eau et l'introduit dans l'air comprimé sous les formes suivantes :

- Eau liquide.

- Aérosols aqueux.

### 1.6.3 Systèmes de stockage de l'air comprimé et la conduite de distribution

L'air en provenance du compresseur contient désormais huit contaminants différents. Le collecteur d'air (dispositif de stockage) et le système de tuyauterie permettant la distribution de l'air comprimé dans l'ensemble de l'installation, peuvent emmagasiner une quantité importante de contamination. Par ailleurs, ils permettent de refroidir l'air comprimé à la fois chaud et saturé à l'origine de la condensation à grande échelle, du fait de l'ajout d'eau liquide dans le système, et propice à la corrosion et au développement microbiologique :

- Rouille.
- Entartrage.

### 1.7 Mesure de la contamination de l'air

Les particules viables en suspension dans l'air sont aspirées, sous un volume connu et selon un débit connu, et sont soit recueillies dans un liquide, soit impactées directement sur un milieu de prélèvement ou filtrées à l'aide d'une membrane filtrante spécifique qui seront ensuite traitées en laboratoire pour dénombrement et identification des colonies microbiennes développées sur le milieu de culture. Les résultats s'expriment en unités formant colonies par mètre-cube d'air prélevé.

Pour les dispositifs de prélèvement par impact sur gélose, on distingue les impacteurs à cribles, à un ou plusieurs étages, les impacteurs à fente ou les impacteurs par centrifugation.

Le choix d'un dispositif d'échantillonnage de l'air dépend du type de particules viables à mesurer, de la sensibilité des micro-organismes, du niveau de contamination attendu, de la capacité de détecter d'éventuels faibles niveaux de contamination, des conditions d'environnement de la précision et de l'efficacité du prélèvement.

#### *D'autres facteurs seront pris en compte :*

- ❖ *Absence de perturbation d'un flux d'air unidirectionnel ;*
- ❖ *Facilité de nettoyage et de désinfection ;*
- ❖ *Absence de contamination supplémentaire.*

Les différents principes de fonctionnement des appareils ne permettent pas de comparer les résultats d'un appareil à l'autre. Il convient donc d'effectuer les prélèvements avec toujours le même appareil qui a été validé par utilisateur.

Dans le cas de faibles taux de contamination de l'air, les prélèvements doivent être effectués avec des appareils ayant un débit suffisant pour prélever 1 m<sup>3</sup> d'air dans un temps raisonnable, sans dessèchement significatif du milieu gélose par exemple 100 l/min environ et avec une vitesse d'impact modère sur le milieu (par exemple inférieur à 20m/s). Dans des zones de contamination, il est recommandé de doubler les échantillonnages avec des volumes de prélèvement différents pour obtenir des colonies séparées pour une meilleure interprétation des résultats. Les résultats obtenus ne permettent pas de donner la contamination microbiologique exacte de l'air. Ils ne donnent que des éléments d'appréciation qualitative et/ou quantitative sur les micro-organismes les plus résistants dans le milieu extérieur, qui sont en suspension dans l'air au moment du prélèvement, et qui sont viables, <non stressés> et revivifiables sur les milieux de cultures choisis.

**[6]**

### 1.8 Maîtrise de la contamination de l'air :

La maîtrise de la contamination, qu'elle soit particulière, microbiologique ou chimique, concerne de nombreux domaines d'activité industrielle, de laboratoires ou des établissements de santé.

Les particules microbiologiques, quant à elles, affectent en premier lieu les établissements de santé, de l'industrie pharmaceutique lors de la fabrication de médicaments stériles et non stériles, ou encore les dispositifs médicaux, les biotechnologies, la chimie fine ou même l'industrie agro-alimentaire.

La maîtrise de la contamination recherchée se situe toujours à des niveaux de quantité difficilement mesurables ou détectables : souvent, les contaminations avérées ne sont observées qu'après apparition d'un défaut affectant le produit ou d'une contamination voire d'une infection affectant le patient.

L'analyse des 5M (Milieu, Méthode, Matière, Matériel, Main d'œuvre) ou des 6M (Management en plus) montre que le maillon faible est souvent celui qui conditionne le niveau de maîtrise de la contamination.

La bonne maîtrise des problèmes de contamination se doit de limiter l'impact des contaminants potentiels. Ce qui nécessite de prendre en compte l'ensemble des facteurs intervenants de façon directe ou indirecte dans le processus de production et suppose la connaissance et la compréhension des phénomènes, mais aussi des choix d'organisation et de management de l'entreprise ou de l'organisme. Au final, cet outil doit permettre de mettre en place le plus rapidement possible les actions correctives nécessaires. Un des moyens pour y parvenir est l'utilisation de salles propres ou environnements maîtrisés apparentés.

Suivant la nature du contaminant à maîtriser et ce que l'on cherche à protéger (personnel ou visiteur, patient ou produit, environnement) mais également du domaine d'activité concerné, d'autres termes que celui de la salle propre sont employés (salle blanche en microélectronique, optique, spatial ; zone d'atmosphère contrôlée, zone de confinement, etc. en industries pharmaceutique et apparentées ; zones à risque dans le domaine médical...). Toutes ces terminologies peuvent être rassemblées autour du terme plus générique d'environnement maîtrisé. Celui-ci correspond, d'après la ISO 14698-1, à une zone définie où l'on maîtrise les sources de contamination à l'aide de moyens spécifiques. Malgré leur diversité, les différents domaines d'activités cités ont tous une problématique commune : celle de devoir maîtriser la contamination. Il est donc vite apparu essentiel de les rassembler au sein d'une même association.

### 1.8.1 Personnel :

La formation du personnel, avec une sensibilisation à la microbiologie et aux exigences BPF. Aussi qu'une formation à l'habillement (fig.3) et au comportement gestuel à voir au poste de travail.

- Une hygiène personnelle rigoureuse ainsi qu'une hygiène au poste de travail à respecter comme un lavage des mains minutieux et fréquent et une décontamination des mains ou le port de gants adapté.
- Le port de maquillage et de bijoux dans les zones de production classées devrait être interdit.
- Les tenues vestimentaires adaptées aux différents postes de travail ;



Figure 3 : Tenue vestimentaire, habillage en classe A et B [7]

### 1.8.2 Locaux :

Concernant la conception des locaux, celle-ci doit obéir à des recommandations bien particulières comme dans toute salle de production, les murs, sols et plafonds doivent être conçus de manière à réguler et retenir de particules possibles.

En plus de cela ils doivent ;

- Être lisses, imperméables et sans fissures afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou les micro-organismes.
- Permettre l'usage répété de production de nettoyage et la désinfection.
- Il ne doit pas y avoir de reçois difficiles à nettoyer, les salles les étagères, les placards et le matériel doivent être réduits au minimum.
- Les portes doivent être d'un model ne présentant pas d'anfractuosités difficiles à nettoyer.
- Les faux plafonds doivent être scellés pour éviter les contaminations provenant de l'espèce supérieure.
- Les canalisations et les gains doivent être installés de façon à ne pas créer de recoins d'orifices ni celles de surfaces défiles à nettoyer.

- Les envies et les canalisations d'évacuations doivent être exclus des zones de classe A et B.
- Les évacuations au sol des zones d'atmosphère contrôlées de classe inférieure doivent être équipées de siphons ou de gardes d'eau pour éviter tout reflux.

Toutes les précautions permettent d'éviter la stagnation et le développement de micro-organismes. Les recoins ou fissures vont rendre difficile l'élimination par nettoyage de ces dernières et l'eau va favoriser leur multiplication.

Il convient donc à chaque Entreprise de concevoir ses locaux en fonction de ces exigences.

### 1.8.3 Environnement :

Après l'humain en ZAC, la plus grande source de contamination est l'environnement.

La réglementation impose donc d'avoir des locaux de production appartenant à des classes bien distinctes en activités réalisées.

Afin de respecter ces classes particulières et microbiologiques, différents dispositifs sont mis en place.

- Des systèmes de SAS et d'ouverture sur l'extérieure.
- Une gestion des flux de matériel, de personnel et des déchets.
- Un système de pressions différentielles entre chaque zone classée.
- Un système de traitement de l'air. [7]

### 1.9 Bonnes Pratiques De Fabrication (BPF) :

Dans l'industrie pharmaceutique, le contrôle des contaminants aéroportés est à la fois une exigence et un défi. Tout comme le secteur agroalimentaire, la fabrication des produits pharmaceutiques doit répondre à des critères élevés en matière d'hygiène et de qualité de l'air.

Les fabricants des produits pharmaceutiques suivent les BPF afin de s'assurer que les médicaments et les drogues sont de source sûre, ne présentent pas de risques pour la santé et ont démontré leur efficacité selon l'utilisation prévue. Dans le but de contrôler la croissance et la prolifération des microorganismes aériennes ou bio aérosols, utilisation des filtres HEPA et si nécessaire dans des salles blanches.

De plus, les paramètres tels que la pression, la température, l'aéroulque et la qualité de l'air doivent être maîtrisées. Ces paramètres sont regroupés sous le terme générique de CVC (Chauffage, Ventilation et Climatisation) et HVAC (Heating, Ventilation, Air Conditioning). [8]

- **La mise en surpression**

Afin d'éviter toute propagation de particules d'une zone de classe inférieure de classe supérieure, un système de mise en surpression des salles doit être installé. Cette pression se fait par un système d'arrivée d'air filtré à un certain débit dans la salle avec une sortie (reprise) de cet air avec un débit plus faible. On obtient donc une salle en sous pression positive par rapport à la pression atmosphérique.

*Les BPF nous imposent les règles suivantes :*

Des salles adjacentes de classes différentes et communicantes doivent avoir une différentielle de pression de 10 à 15 pascals.

Il convient donc de mesurer en continue la différentielle de pression entre deux salles afin de s'assurer qu'aucun dérivé n'est persent. et auquel cas, mettre en place des actions correctives le plus rapidement possible.

- **L'aéroulque**

Le système aéroulque à mettre en place zone propre but de maintenir l'air des zones a empoussièrement contrôlé dans les conditions définies par les exigences. (Le personnel, le produit, Le procédé)

*Cinq critères sont à prendre en compte :*

1. La filtration de l'air ;
2. La diffusion de l'air ;
3. Le maintien de sous pression (ou dépression) ;
4. Le taux de brassage (recyclage, Extraction...);
5. Le contrôle des conditions physiques de l'air. [9]

## 1.10 Règles d'habillement

### ➤ ISO 14644-5 (2004)

Il convient d'effectuer les opérations de traitement final et de conditionnement des tenues de salle propre dans des conditions de salle propre compatibles avec les normes de la salle propre dans laquelle ces tenues seront utilisées.

### ➤ BPF BO n°2009/9 bis LD1, 41 à 45 :

**41.** Le changement et le lavage des vêtements doivent être effectués selon une procédure écrite destinée à minimiser la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphère contrôlée ou l'apport de contaminants dans ces zones.

**42.** Les vêtements et leur qualité doivent être adaptés aux fabrications et aux classes des zones de travail. Ils doivent être portés de façon à protéger le produit des contaminations.

**43.** Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

**Classe D** : les cheveux et, le cas échéant, la barbe doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

**Classe C** : les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit, pratiquement pas libérer ni fibres ni particules.

**Classe A/B** : une cagoule doit totalement enfermer les cheveux et, le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ; un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes ; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit pratiquement pas libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur.

**44.** Les vêtements personnels ne doivent pas être introduits dans les vestiaires menant aux locaux de classe B et C. Un vêtement protecteur propre et stérile (stérilisé ou désinfecté efficacement) doit être fourni à chaque opérateur en zones de classe A/B, lors de chaque séance de travail. Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations ; les masques et les gants doivent être changés au moins à chaque séance de travail.

**45.** Les vêtements des zones d'atmosphère contrôlée doivent être nettoyés et manipulés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de contaminants qui pourraient être libérés ultérieurement. Ces opérations doivent s'effectuer selon des procédures écrites. Il est souhaitable de disposer d'une installation de nettoyage réservée à ces vêtements.

Certains traitements inadaptés peuvent endommager les fibres et accroître le risque de libérer des particules. **[10]**

---

## CHAPITRE 2 : PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS NON STÉRILES

---

La présence de certains micro-organismes dans les préparations non stériles peut réduire voire annuler l'activité thérapeutique du produit, et constitue un danger potentiel pour la santé du patient. Les fabricants sont donc tenus d'assurer une faible charge microbienne (bio charge) dans les formes pharmaceutiques finies, par la mise en œuvre des textes en vigueur sur les **BPF** au cours de la fabrication, de la conservation et de la distribution des préparations pharmaceutiques. [11]

### 2.1 Voies d'administration des médicaments non stériles :

#### 2.1.1 Voie orale :

C'est la voie la plus utilisée (70 à 80 % des médicaments). Après administration orale, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d'atteindre la circulation générale et de là les organes pour son action thérapeutique.

##### 2.1.1.1 Formes Solides:

###### A. *Les comprimés :*

Sont des préparations de consistance solide par compression des substances médicamenteuses sèches avec ou sans adjuvant. Elle représente la forme la plus prescrite dans l'arsenal thérapeutique.

Les différentes catégories des comprimés :

- Comprimés enrobés.
- Comprimés effervescents.
- Comprimés à sucer et comprimés sublinguaux.
- Comprimés à enrobage gastro-résistant ou entéro-soluble.
- Comprimés à action retard.
- Formes à libération contrôlées.

###### B. *Les granulés :*

Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs, formant chacun un agglomérat de particules de poudre.

*On distingue plusieurs catégories de granulés :*

- Granulés non enrobés.
- Granulés enrobés.
- Granulés effervescents.
- Granulés gastro-résistants (enrobée d'acetophthallate).
- Granulés à libération modifiée.

### ***C. Les capsules :***

Ce sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle généralement à base de gélatine contenant une dose unitaire de principe actif et destinés à administration par voie orale.

#### ***Note :***

*La voie orale est la voie d'administration la plus utilisée. Pour qu'il agisse, le médicament (principe Actif) doit traverser la muqueuse gastro-intestinale qui joue le rôle d'une membrane semi perméable permettant le passage de certaines substances et retardant d'autres.*

#### ***2.1.1.2 Formes Liquides :***

##### ***A. Les sirops :***

Ce sont des préparations aqueuses contenant une forte proportion en sucre (2/3 en poids) généralement de saccharose, plus rarement du glucose (pour les diabétiques, on utilise l'aspartam).

##### ***B. Les potions :***

Ce sont des préparations aqueuses sucrées contenant une ou plusieurs substances médicamenteuses et que l'on administre généralement par cuillerées.

### ***C. Les suspensions :***

Elles sont formées de très petites particules solides insolubles dispersées dans un liquide. (Il est nécessaire d'agiter avant de l'emploi pour homogénéiser le contenu).

### ***D. Les émulsions :***

Elles sont formées de globules d'un liquide dispersés dans un autre liquide non miscible.

### ***E. Les limonades :***

Ce sont des préparations aqueuses acides constituant soit des boissons acidulées soit des boissons purgatives. (Ex. Limonade citro-magnésienne à base d'acide citrique et hydrocarbonate de magnésie).

### ***F. Les ampoules de solutés buvables :***

Ce sont formes liquides présentés en récipient unidose ou en flacon multidose, préparée par dissolution d'un ou plusieurs PA dans un solvant approprié. (Ex. Soluté aqueux, huileux ou hydro-alcoolique)

## **2.1.2 Voie rectale :**

Les préparations pour administration par voie orale ou rectale doivent répondre aux exigences suivantes :

- *Dénombrement des germes aérobies viables totaux :*

Au maximum  $10^3$  bactéries et  $10^2$  moisissures et levures /g ou /ml.

- *Absence d'Escherichia coli* (1 g ou 1 ml).

### **2.1.2.1 Les suppositoires :**

Ce sont des préparations de consistance solide contenant chacune une unité de prise ou de plusieurs substances actives administrées par voie rectale en vue d'une action locale ou le plus souvent générale.

#### 2.1.2.2 Les capsules rectales :

Sont des capsules molles de forme légèrement allongée, contenant le principe actif dispersé dans un excipient pâteux ou liquide.

#### 2.1.2.3 Les lavements :

*Il existe deux sortes de lavements :*

- A. **Lavements évacuateurs** : Contenant des substances émoullientes (huile ou Glycérine) et des principes purgatifs comme le sulfate de sodium. Dont l'action attire l'eau de l'ampoule rectale et provoque la liquéfaction de matières fécales.
- B. **Lavements Nutritifs ou médicamenteux** : Généralement on les adjoint à une substance qui empêche les contractures intestinales.

#### 2.1.2.4 Pommades rectales :

Leur avantage est de séjourner plus longtemps que les suppositoires au niveau de rectum.

#### 2.1.3 Voie vaginale :

Formes galéniques destinées à la voie vaginale :

##### 2.1.3.1 Les ovules:

De forme ovoïde, lisses, pesant de 1g-5g. L'excipient utilise le plus souvent est un mélange de gélatine, de glycine et de l'eau.

##### 2.1.3.2 Les capsules vaginales :

Ce sont des capsules molles de forme ovoïde lisse.

##### 2.1.3.3 Les comprimés vaginaux :

Ce sont des comprimés non enrobés de dimension et mass plus élevés que les comprimés destinés à la voie orale. Ils sont formulés pour se déliter dans une très petite quantité de l'eau.

#### 2.1.4 Voie respiratoire :

- ✓ Inhalations.
- ✓ Aérosols.

### 2.1.5 Voie cutanée :

#### A. Les pommades :

Ces sont des préparations de consistance semi solide destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses en vue le plus souvent de réaliser une action locale, rarement pour permettre une pénétration percutanée de principe actifs.

#### B. Les crèmes :

Composées d'une phase huileuse et une phase aqueuse (émulsion) de consistance plus molle. Il y a des crèmes hydrophobes et des crèmes hydrophiles.

### 2.1.6 Voie transdermique :

Les patches dermiques renferment une forte proportion de poudres. [12]

## 2.2 Qualité microbiologique des préparations Pharmaceutiques :

La Pharmacopée ne parlait jusqu'ici de contrôle microbiologique que pour les médicaments qui doivent être stériles. Il allait de soi que tous les autres devaient être aussi peu contaminés que possible et que les précautions nécessaires devaient être prises pour cela. Depuis peu, elle précise que lors de la fabrication, du conditionnement, de la conservation et de la distribution des préparations pharmaceutiques, des mesures appropriées doivent être prises pour assurer la qualité microbiologique du produit.

Les exigences qu'elle propose varient selon les catégories de médicaments. [13]

### 2.2.1 Préparations obligatoirement stériles ou étiquetées « stériles » :

Les mesures propres à assurer leur stérilité sont décrites dans les chapitres 3 et 4.

### 2.2.2 Qualité microbiologique des substances pour usage pharmaceutique non stérile :

Selon la pharmacopée européenne 6.0, les critères d'acceptation applicables aux produits pharmaceutiques non stériles sur la base :

- ❖ Du dénombrement des germes aérobies totaux (**DGAT**).
- ❖ Du dénombrement des moisissures/levures totales (**DMLT**).

Ces critères d'acceptation reposent sur des résultats individuels, ou sur des résultats moyens lorsque l'on effectue plusieurs dénombrements, par exemple pour les dénombrements sur plaques. Lorsqu'un critère d'acceptation est prescrit en matière de qualité microbiologique, il est interprété comme suit :

- $10^1$  UFC : nombre maximum acceptable = 20 ;
- $10^2$  UFC : nombre maximum acceptable = 200 ;
- $10^3$  UFC : nombre maximum acceptable = 2000, et ainsi de suite.

La présence des micro-organismes doit être évaluée au regard de différents facteurs :

- Utilisation du produit : Risque variable selon la voie d'administration (Ophtalmique, nasale, respiratoire)
- Nature du produit : Aptitude à favoriser la croissance microbienne, propriétés antimicrobiennes adéquates
- Mode d'administration
- Catégorie de patients visée : Risque potentiellement différent pour les nourrissons, les jeunes enfants, les personnes fragiles
- Emploi d'agents immunosuppresseurs, de corticostéroïdes
- Existence de pathologies, de blessures, de lésions organiques.

D'après la pharmacopée européenne 6.0, les valeurs de critères d'acceptation de qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles sont données dans le tableau suivant (tab.2) :

**Tableau 2 : Critères d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles. [14]**

Voies d'administration	DGAT (UFC/g) ou (UFC/ml)	DMLT (UFC/g) ou (UFC/ml)	Microorganismes spécifiques
Voie orale : préparations non aqueuses	$10^3$	$10^2$	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL)
Voie orale : préparations aqueuses	$10^2$	$10^1$	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL)
Voie rectale	$10^3$	$10^2$	Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 mL)
Voie buccale, Voie gingivale Voie cutanée, Voie nasale, Voie auriculaire	$10^2$	$10^1$	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 ml)
Voie vaginale	$10^2$	$10^1$	Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Candida albicans</i> (1 g ou 1 ml)
Voie transdermique (limites pour un dispositif transdermique, film protecteur et support compris)	$10^2$	$10^1$	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 dispositif) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 dispositif)

Inhalation (des exigences spécifiques s'appliquent aux préparations liquides dispensées au moyen de nébuliseurs)	$10^2$	$10^1$	Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g ou 1 ml) Absence de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 ml)
Les préparations pour administration par voie orale contenant des matières premières d'origine naturelle (animale, végétale ou minérale), lorsqu'un prétraitement antimicrobien est impossible et que l'Autorité compétente admet une DGAT des matières premières supérieure à $10^4$ UFC/g ou UFC/ml.	$10^3$	$10^2$	Au maximum $10^2$ UFC de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (1 g ou 1 ml) Absence de salmonelles (10 g ou 10 ml) Absence d' <i>Escherichia coli</i> (1 g ou 1 ml) Absence de <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g ou 1 ml)

### 2.2.3 Médicaments à base de plantes :

Les exigences de la pharmacopée varient, selon qu'il s'agit de plantes dont l'emploi fait intervenir ou non l'eau bouillante. Les méthodes de dénombrement et de vérification de l'absence de germes sont celles de la pharmacopée. À part les essais de stérilité qui doivent être faits en routine, les autres contrôles sont du domaine de l'assurance de la qualité et, plus précisément, de la validation des procédés.

Médicaments à base de plantes exclusivement composés d'une ou plusieurs drogues végétales (entière, en fragments ou en poudre). Dans ce cas il faut effectuer les opérations suivantes :

#### *2.2.3.1 Dénombrement des germes aérobies viables totaux :*

##### **A : Médicaments à base de plantes dont l'emploi fait intervenir de l'eau bouillante :**

Les limites sont comme suivies :

Au maximum  $10^4$  bactéries et  $10^2$  moisissures et levures /g ou /ml.

- Entérobactéries et certaines autres bactéries gram-négatives. Au maximum  $10^2$  bactéries par gramme ou par millilitre.
- Absence de salmonelles (10 g ou 10 ml).
- Absence d'Escherichia coli (1 g ou 1 ml).
- Absence de Staphylococcus aureus (1 g ou 1 ml).

##### **B : Médicaments à base de plantes dont l'emploi ne fait pas intervenir d'eau bouillante :**

- Au maximum  $10^7$  bactéries et  $10^5$  moisissures et levures /g ou /ml.
- Au maximum  $10^2$  Escherichia coli par gramme ou par millilitre.

Les limites de contamination données en exemple doivent être interprétées comme suit :

Lorsque la valeur est de  $10^2$  micro-organismes, la valeur maximale acceptable est de  $5 \times 10^2$  ; lorsqu'elle est de  $10^3$  micro-organismes, La valeur maximale acceptable est de  $5 \times 10^3$ , est ainsi de suite. Dans le cas d'un plan d'échantillonnage à trois niveaux après calcul du nombre de germes viables totaux pour chacun des échantillons, le produit satisfait à l'essai si :

- Aucun des résultats individuels obtenus n'est supérieur d'un facteur 10 ou plus à la limite prescrite ;
- Le nombre de résultats individuels se situant entre la limite prescrite et 10 fois cette limite est inférieur à 2. **[14]**

---

## CHAPITRE 3 : PRÉPARATIONS DE MÉDICAMENTS STÉRILES

---

### 3.1 Voies d'administration des médicaments stériles :

La pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition, définit quatre catégories de préparations pharmaceutiques (catégorie 1, catégorie 2, catégorie 3 et catégorie 4). Dans ce chapitre nous nous intéressons à la **catégorie 1**. Cette dernière comporte les formes qui devraient être obligatoirement stériles, définie ci-dessous. La corrélation entre les formes et les voies d'administration nous aide à classer les médicaments stériles.

Les préparations de la Catégorie 1 sont des préparations obligatoirement stériles aux termes de la monographie de la forme pharmaceutique correspondante et autres préparations étiquetées stériles. L'essai de stérilité est appliqué pour cette détermination. Dans cette catégorie on distingue les formes destinées à la voie parentérale et à la voie oculaire. [15]

#### 3.1.1 Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale :

##### 3.1.1.1 Définition :

Ce sont des préparations introduites dans l'organisme **par effraction** du tissu cutané à l'aide d'instruments adéquats. Médicament déposé à l'intérieur d'un tissu ou déversé dans le torrent circulatoire. Le médicament et les instruments utilisés doivent être stériles. Le figure suivant (fig.4) montre un instrument utilisé pour l'administration parentérale :

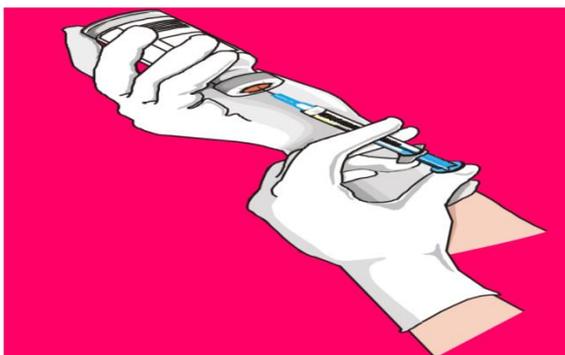


Figure 4 : schéma du prélèvement de médicament à l'aide d'une seringue pour administration parentérale

### 3.1.1.2 Principales voies d'administration parentérales :

- ◆ Voie sous cutanée (**SC**) ou hypodermique :

Administration de faibles volumes : **1 à 2 ml** Ex. inj. Insuline.

- ◆ Voie intramusculaire (**IM**) :

Administration de volumes **compris entre 5 à 20 ml**.

- ◆ Voie intraveineuse (**IV**) :

Administration de volumes importants **>20 ml**.

En perfusion les volumes peuvent atteindre des centaines de ml

- ◆ **Autres voies :**

- Voie intrarachidienne.
- Voie intra articulaire.
- Voie intra cardiaque.

### 3.1.1.3 Intérêt de l'administration parentérale :

- Rapidité d'action : pas de phase d'absorption ou phase d'absorption minimisée, biodisponibilité optimale ou maximale (peu ou pas de dégradation du PA).
- Administration de produits non absorbables ou dégradables par d'autres voies.
- Traitement de patients inconscients.

### 3.1.1.4 Inconvénients de l'administration parentérale :

- Douleur à l'injection.
- Traitement difficile en ambulatoire.
- Recours à un personnel qualifié pour l'administration. **[16]**

### 3.1.1.5 Préparations parentérales selon la Pharmacopée Européenne :

- A. Préparations injectables :** Solutions, Émulsions, Suspensions stériles contenant le PA, EPPI, liquides non aqueux stériles, ou mélange des deux.
- B. Préparations pour perfusion intraveineuse :** Solutions aqueuses ou émulsions à phase continue aqueuse, stériles, et normalement isotoniques au sang, administrées à grand volume, elles ne sont pas additionnées de conservateurs antimicrobiens.
- C. Préparations à diluer pour injection ou pour perfusion intraveineuse :** Solutions stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après dilution dans un liquide spécifié.
- D. Poudres pour injection ou perfusion intraveineuse :** Substances solides stériles, réparties dans leurs récipients définitifs ; elles donnent rapidement après agitation avec le volume prescrit de liquide stérile spécifié, soit une solution limpide et pratiquement exempte de particules, soit une suspension homogène.
- E. Les gels injectables :** la viscosité permet de garantir une libération modifiée des substances actives au lieu d'injection.
- F. Implants injectables :** Préparations solides, stériles, de taille et de forme appropriées à l'implantation parentérale. Ils assurent une libération du PA sur une longue durée.
- G. Préparations pour irrigation :** Ce sont des préparations aqueuses stériles de grand volume destinées à l'irrigation des cavités, des lésions et des surfaces corporelles, par exemple au cours d'interventions chirurgicales. **[13]**

### 3.1.1.6 Principaux solvants utilisés dans préparations parentérales :

- ❖ **EPPI :** Solvant de 1er choix, sauf impossibilité... EPPI obtenue par distillation
- ❖ **Solvants non aqueux :** Utilisés lorsque le PA est peu soluble ou insoluble dans l'eau.

### 3.1.1.7 Qualités requises des préparations parentérales :

- 1. Stérilité :** c'est la qualité obligatoire pour les préparations parentérales. Une préparation injectable ne doit pas contenir des micro-organismes vivants qui provoqueraient une infection lors de l'injection.
- 2. Absence de pyrogènes :**  
Endotoxines bactériennes (cadavres des bactéries Gram négatif), Particules de substances chimiques ou particules métalliques).  
Injection pyrogène →Élévation de température chez patients.
- 3. Isotonie au plasma :**  
Préparations injectables iso-osmolaires au plasma. C'est-à-dire osmolalité des solutions = **270 à 300 mosm/kg ou /L.**
  - Préparation hypertonique injectée : fuite d'eau des hématies : **plasmolyse.**
  - Préparation hypotonique injectée : entrée d'eau dans hématies : **hémolyse.**
- 4. Limpidité pour les solutions parentérales :**  
Absence de particules visibles soit à l'œil nu, soit au moyen de dispositifs d'observation adéquats...
- 5. Tolérance :** pH compatibles avec la stabilité du PA mais aussi avec l'absence de douleur à l'injection ( $3 \leq \text{pH} \leq 9$ ). **N.B :** pH du plasma = 7,4. **[16]**

### 3.1.2 Formes pharmaceutiques destinées à la voie oculaire :

Ce sont des préparations destinées à être appliquées sur le globe oculaire et les conjonctives ou à être introduite dans le cul de sac conjonctif de l'œil.

#### 3.1.2.1 Collyres :

Ce sont des solutions ou suspensions stériles, aqueuses ou huileuses contenant un ou plusieurs principes actifs et destinés à l'instillation oculaire. Les flacons sont multi dosés,

leur volume est limité à **10 ml**. L'étiquette doit indiquer la durée limite d'utilisation après ouverture (maximum 4 semaines).

Il existe des récipients unis dosés notamment pour la chirurgie ophtalmologique dont le conditionnement doit renfermer un volume suffisant pour permettre le prélèvement et l'administration de la dose nominale par une technique normale.

#### *3.1.2.2 Solutions pour lavage oculaire :*

Ce sont des solutions aqueuses, stériles destinées à rincer ou à baigner les yeux ou encore imbiber des compresses oculaires. Elles ont les mêmes caractéristiques que les collyres sauf que les flacons multi doses contiennent au **max 200 ml** ; Elles servent à plusieurs prélèvements, à différents moments de la journée.

- Ce sont des flacons sertis par un bouchon en polymère.
- Agent antimicrobien.

#### *3.1.2.3 Pommades ophtalmiques :*

Préparations semi-solides, stériles, destinées à être appliquées sur la conjonction, contenant un ou plusieurs PA dissous ou dispersés dans un excipient. Les préparations doivent avoir un aspect homogène.

Ex. Excipients courants rencontrés : vaseline et paraffine liquide.

#### *3.1.2.4 Gels ophtalmiques :*

Préparations semi-solides, stériles, destinées à être appliquées sur la conjonctive. Elles contiennent un ou plusieurs PA dissous dans un excipient approprié. Excipient = polymère hydrophile qui gélifie en présence d'eau. Les gels doivent avoir un aspect homogène.

Excipient : carbomère ou carbopol ou acide poly acrylique.

### 3.1.2.5 Inserts ophtalmiques :

Préparations solides ou semi-solides stériles, de taille et de forme appropriées, destinées à être insérées dans le sac conjonctif en vue d'une action sur l'œil.

Ils sont en général constitués d'un réservoir de PA encastré dans une matrice entourée d'une membrane de contrôle de débit.

Le PA est libéré progressivement pendant une durée donnée. [17]

## 3.2 Zones de Préparation des médicaments stériles :

La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. L'assurance de la qualité revêt ici une importance particulière et ce type de fabrication doit strictement suivre des méthodes de fabrication et des procédures soigneusement mises au point et validées. La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des ZAC ; on distingue quatre classes de zones à atmosphère contrôlée :

**Classe A** : Les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les bols de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ; les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire doivent normalement garantir les conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,36 – 0,54 m/s (valeur guide) dans les systèmes non clos. Le maintien de la laminarité du flux doit être démontré et validé.

Un flux d'air uni- directionnel et des vitesses inférieures peuvent être utilisés dans les isolateurs clos et dans les systèmes clos type « boîte à gants ».

**Classe B** : Pour les opérations de préparation et de remplissage aseptiques, cette classe constitue l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.

**Classes C et D** : Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

Le tableau ci-dessous (tab.3) fournit quelques exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes :

**Tableau 3 : Procédés d'obtention des préparations stériles [17]**

CLASSE	OPERATIONS SUR DES PRODUITS STÉRILISÉS DANS LEUR RÉCIPIENTS FINAL
<b>A</b>	Remplissage de produits, si l'opération présente des risques inhabituels
<b>C</b>	Préparation de solutions, si l'opération présente des risques inhabituels. Remplissage de produits
<b>D</b>	Préparations de solutions et d'accessoires aux fins de remplissage
CLASSE	OPERATIONS SUR DES PRÉPARATIONS ASEPTIQUES
<b>A</b>	Préparation et remplissage aseptiques
<b>C</b>	Préparation de solutions destinées à être filtrées
<b>D</b>	Manipulation d'accessoires après nettoyage

### 3.3 Stérilisation terminale :

#### 3.3.1 Définition :

La stérilisation est une opération pharmaceutique qui consiste à priver un médicament ou un objet des micro-organismes (bactéries, virus ou champignons) qui le souillent. Ces micro-organismes seront, selon les cas, détruits ou éliminés.

Les procédés utilisés et les précautions à prendre doivent être tels qu'en fin d'opération, la probabilité de trouver une unité non stérile doit être inférieure à  $10^{-6}$ . **[18]**

#### 3.3.2 Courbe de décroissance bactérienne :

Quel que soit le procédé de stérilisation, toutes les courbes de décroissance bactérienne ont une expression logarithmique de type :

$$\text{Log } N / N_0 = - KT$$

N : nombre initial de micro-organismes dans un volume déterminé.

$N_0$ : nombre de micro-organismes revivifiables dans le même volume après stérilisation.

K : constante de vitesse.

T : temps.

Le taux minimum de décroissance bactérienne requis pour qu'un procédé soit qualifié de stérilisation est d'au moins  $10^{-6}$  selon la Pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> Edition. En dessous de ce taux, les procédés sont qualifiés de désinfection.

### 3.3.3 Champs d'application de la stérilisation :

La stérilisation s'applique :

- ◆ **Aux médicaments** qui selon la Pharmacopée doivent être stériles : préparations injectables, collyres, produits destinés à être appliqués sur certaines blessures et brûlures.
- ◆ **Au matériel chirurgical** : (instruments, lingerie opératoire, fils à ligatures), articles de pansement, matériel à usage unique, vêtements des personnes travaillant en ambiance stérile.
- ◆ **Au matériel à injection** : seringues, aiguilles, cathéters, sondes.
- ◆ **Les objets de pansement, prothèses et drains.**
- ◆ **À certaines enceintes de l'industrie pharmaceutique et des hôpitaux** : blocs et hôtes stériles.

Le choix du procédé de stérilisation se fait en fonction du produit à stériliser, un procédé inadapté peut nuire à sa stabilité.

### 3.3.4 Modes de stérilisation finale :

Il existe plusieurs méthodes ; leur choix est fonction du produit à stériliser. Une bonne connaissance de la formule (principe actif et excipient) et du contenant direct orientent ce choix.

Certains composants sont sensibles à la chaleur, d'autres aux radiations : un procédé inadapté peut nuire à leur stabilité

#### 3.3.4.1 Stérilisation par la chaleur :

Les spores bactériennes sont les formes les plus résistantes à la chaleur et c'est en fonction de leur résistance qu'ont été établies les conditions de stérilisation thermique. [19]

##### A. Sensibilité des micro-organismes à la chaleur :

La sensibilité des micro-organismes à la chaleur est fonction :

##### 1- De l'espèce microbienne et de la forme sous laquelle elle se trouve : végétative ou sporulée :

Les spores sont plus résistantes que les formes végétatives. La plupart des bactéries sont détruites, sous leur forme végétative, à une température de + 52°C à 60°C ; il faut des températures beaucoup plus importantes pour détruire leurs spores.

##### 2- De la durée du traitement thermique et nombre de germes :

Lorsqu'on soumet une suspension de micro-organismes à une certaine Température pendant un certain temps le nombre de germe varie en sens inverse de la durée du traitement suivant une relation logarithmique :

$$\text{Log } N/N_0 = K t$$

**N<sub>0</sub>** : nombre de germe initial.

**N** : nombre de germe au temps t.

Si par exemple on part d'une suspension contenant **10<sup>6</sup>** spores/ml et si **D** représente la durée de chauffage (à une température donnée) qui entraîne dans les conditions de l'expérience une réduction de **90 %** de la population microbienne.

(**D** peut varier de **0,2** à **2** minutes suivant les micro-organismes), cette expérience est représentée dans le tableau 4 et la figure 5.

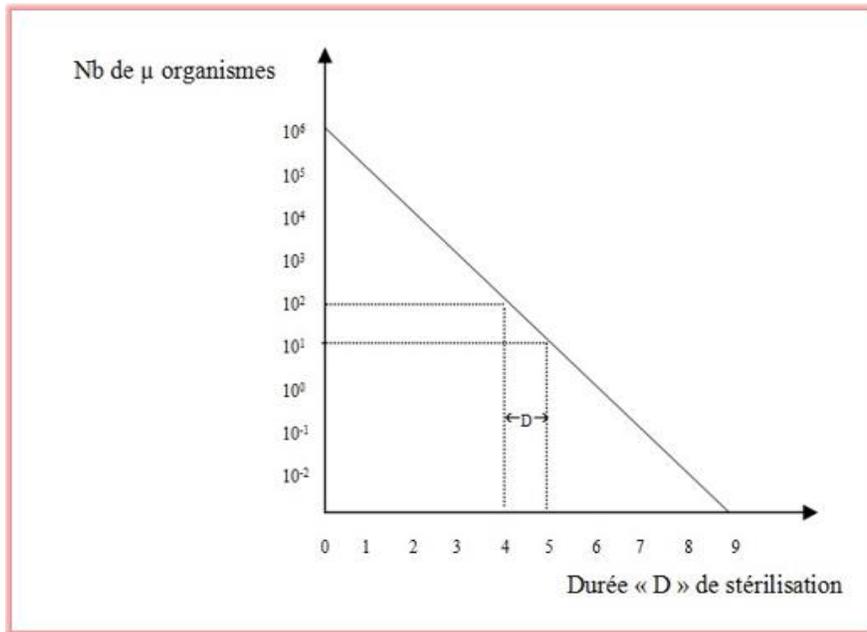


Figure 5 : courbe de survie des microorganismes à un traitement thermique de durée « D » [19]

**NB :  $10^{-1}$** (= non pas 1/10 germe mais 1germe possible/10unité.

Le tableau suivant représente le nombre de survies en fonction du chauffage :

Tableau 4 : Nombre de survies en fonction de la durée de chauffage. [20]

<i>Durée de chauffage</i>	<i>Nombre de microorganismes détruits (90%)</i>	<i>Nombre de survies</i>	
0D	0	1000000	$10^6$
1D	900 000	100000	$10^5$
2D	90 000	10000	$10^4$
3D	9000	1000	$10^3$
4D	900	100	$10^2$
5D	90	10	$10^1$
6D	9	1	$10^0$
7D	0,9	0,1	$10^{-1}$
8D	0,09	0,01	$10^{-2}$
9D	0,009	0,001	$10^{-3}$
10D	0,0009	0,0001	$10^{-4}$
11D	0,00009	0,00001	$10^{-5}$
12D	0,000009	0,000001	$10^{-6}$

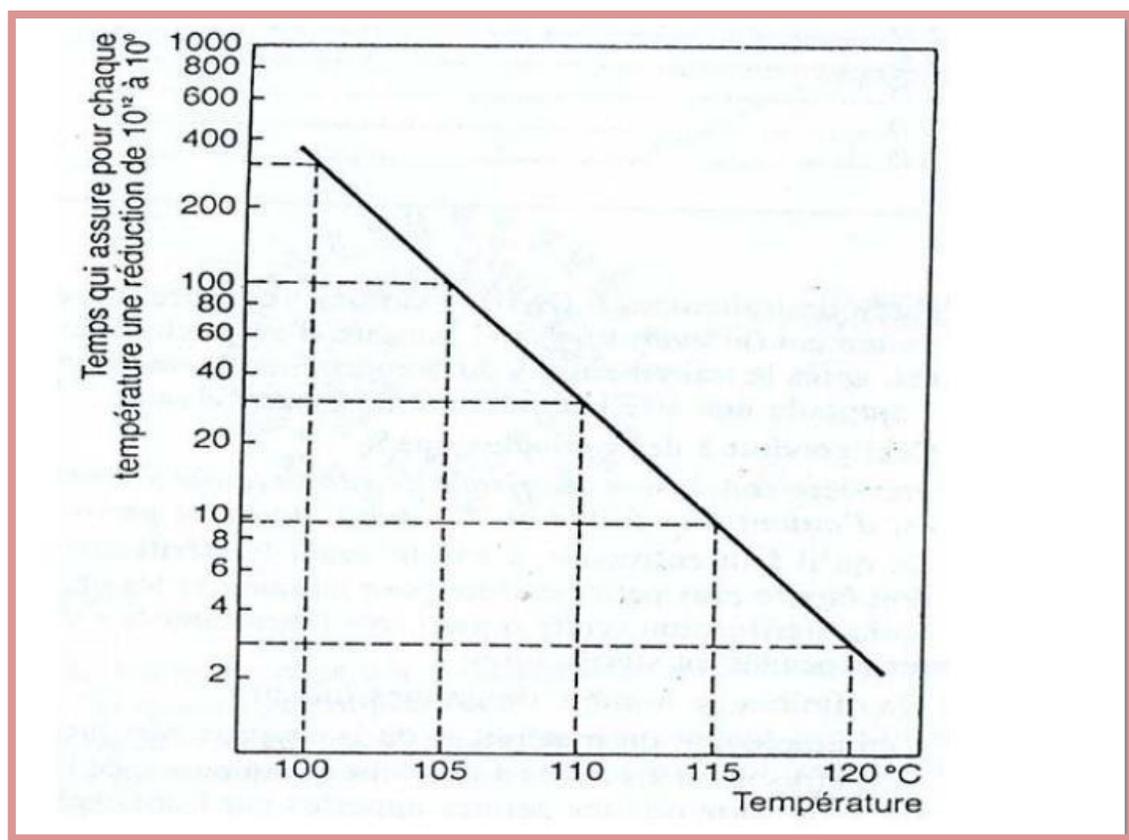
**Le tableau ci-dessus appelle deux remarques :**

- Le risque de survie après un traitement thermique donné est d'autant plus faible qu'il y'avait moins de germes au départ.
- Théoriquement, Il n'est pas possible d'atteindre la stérilité absolue.

### 3- De la température :

Lorsqu'on étudie expérimentalement le temps nécessaire à la destruction d'une espèce microbienne donnée en fonction de la température, on obtient une courbe logarithmique qui trace sur une échelle semi-logarithmique donnée une droite. Plus La température augmente, moins de temps faudra pour atteindre le même résultat.

Le figure suivant (fig.6) représente la destruction des spores de *Clostridium botulinum* par la chaleur :



**Figure 6 : Destruction des spores de *Clostridium botulinum* par la chaleur. [20]**

Dans l'exemple de *Clostridium botulinum* montré ci-dessus, il faut pour avoir le même effet :

- 3 mn à 120°
- 9 mn à 115°
- 30 mn à 110°
- 4h à 100°

#### 4- Du milieu dans lequel se trouve les germes :

- **Humidité** : les germes sont beaucoup plus difficiles à détruire en milieu sec qu'en milieu humide. En chaleur sèche, le germe de référence pour le calcul de la valeur stérilisatrice est ***Bacillus subtilis* (T réf = 170 °C)**.
- **Principe actif** : certains principes actifs possèdent un pouvoir bactéricide qui ne se manifeste qu'après élévation de la température, exemple :  
Le salicylate de sodium, le carbonate acide de sodium.
- **PH** : la destruction des micro-organismes est plus aisée en milieu acide ou alcalin. [21]

#### B. Procédés de stérilisation par la chaleur :

La stérilité peut être obtenue par la **chaleur sèche** ou par la **chaleur humide**.

##### I. Chaleur sèche :

La température de stérilisation est de **180°C** pendant **1h**. En raison des températures élevées qu'il faut atteindre, la chaleur sèche est réservée aux produits dont la résistance thermique est élevée tel que le verre et le matériel métallique.

##### 1. *Opérations discontinues* :

- **Le flambage** : il consiste à faire passer dans une flamme des objets de petite taille.
- **Four pasteur ou stérilisateur Poupinel**: ils sont chauffés à l'électricité et équipés d'un système de ventilation pour assurer une homogénéité de répartition de la température.

Le figure ci-dessous (fig.7) est une un exemple d'un four pasteur :



Figure 7 : Stérilisateur Poupinel [21]

## 2. *Opérations continues :*

On utilise des fours tunnels qui sont surtout employés pour la stérilisation de grandes quantités de flacons en verre destinés au conditionnement aseptique des médicaments.

## II. Chaleur humide :

La température de stérilisation est de **120°C** pendant **20mn**. La chaleur humide permet l'inactivation des micro-organismes à des températures et des temps inférieurs à ceux nécessaires pour la chaleur sèche car l'humidité favorise la diffusion et la pénétration de la chaleur à travers la membrane des spores ce qui provoque la coagulation des protéines plasmatiques.

### 1. *Immersion dans de l'eau bouillante :*

Elle s'effectue à une température maximum de 100°C pendant 30mn. Elle est utilisée pour la stérilisation des collyres, des ampoules, des objets en porcelaine ou en métal. Ce procédé est simple et rapide mais ne permet pas la destruction des spores bactériennes.

### 2. *La tyndallisation :*

Elle consiste à chauffer 1h à 70°C pendant 3 jours consécutifs et à 24h d'intervalle les objets à stériliser.

D'après TYNDALL, lors du premier chauffage, les spores évoluent et amincissent leur enveloppe. Elles deviennent plus sensibles à la chaleur et sont détruites au deuxième chauffage.

Le troisième chauffage est destiné à détruire les spores à évolution lente.

La tyndallisation ne donne jamais une garantie absolue et ne convient pas pour les produits fortement contaminés.

### 3. *L'autoclavage*

C'est un procédé qui utilise la vapeur d'eau saturée sous pression. Cette association permet de stériliser à une température plus basse qu'à l'air sec.

À 100°C, l'eau bout en passant à l'état gazeux sous forme de vapeur d'eau. Même si on continue à chauffer, on ne réussira jamais à dépasser 100°C à la pression atmosphérique.

Par contre si on chauffe de l'eau dans un récipient fermé (**fig.8**) après avoir éliminé tout l'air présent, une pression supérieure à la pression atmosphérique sera atteinte sous l'effet de la vapeur qui se forme et la température dépassera 100°C.

Pour obtenir cette action mixte chaleur-humidité, on utilise des autoclaves qui sont des enceintes cylindriques ou rectangulaires en cuivre ou en acier inoxydable, munis d'un couvercle fermant hermétiquement.

Le figure suivant (fig.8) montre une image d'un autoclave :



Figure 8 : Image d'un autoclave [21]

- Le couvercle est muni : D'une soupape de sureté réglée pour une pression maximale ;
- D'un robinet d'évacuation de l'air et de la vapeur ;
- Et d'un manomètre.

Le figure suivant (fig.9) représente un processus de la stérilisation à l'autoclave :

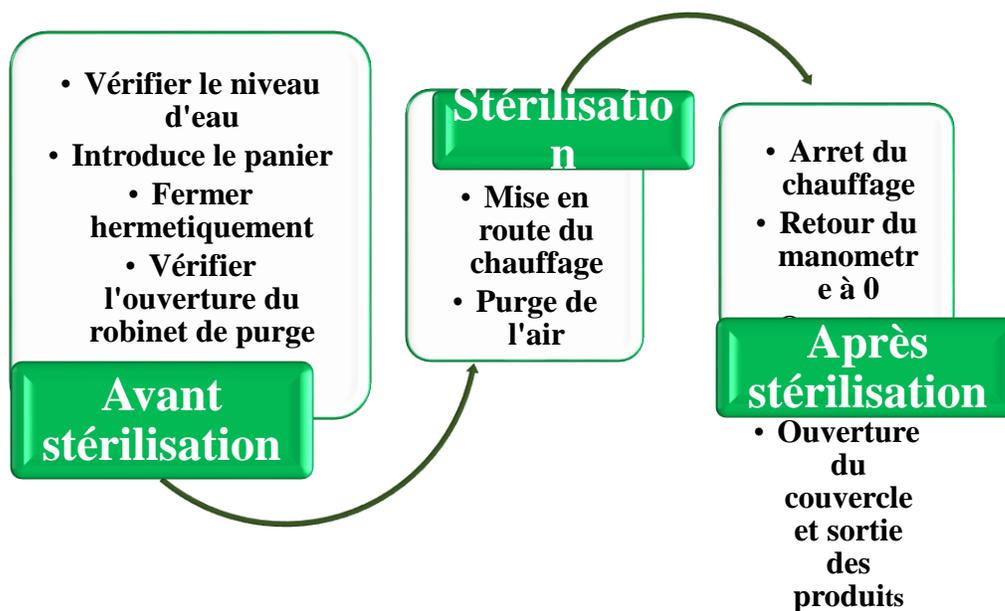


Figure 9 : Processus de stérilisation à l'autoclave [21]

La stérilisation à la chaleur humide peut également se faire en continu, on utilise dans ce cas la vapeur sous pression en continu. Ce procédé est réservé pour la stérilisation de préparations importantes telles que les solutés pour perfusion (le sérum salé ou glucosé). [21]

Le figure suivant (fig.10) est une représentation d'une stérilisation à la chaleur humide en continu :

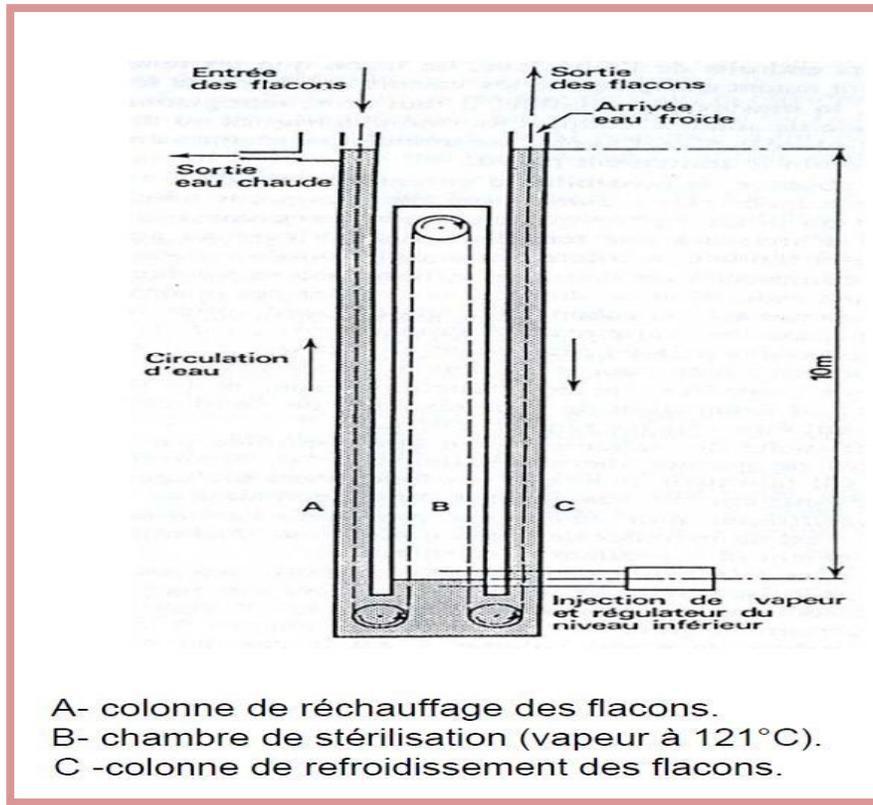


Figure 10 : Stérilisateur à la vapeur sous pression en continu. [21]

L'appareil est constitué de deux colonnes d'eau qui maintiennent sous pression la partie inférieure de l'appareil dans laquelle est injectée de la vapeur sous pression, à une température de **120°C**.

Les flacons à stériliser arrivent en continu dans le stérilisateur au fur et à mesure de leur remplissage, ou ils sont stérilisés par un séjour de **20 à 30 min** dans la vapeur à **120°C**, puis sont refroidis avant leur sortie de l'appareil.

#### Contrôles en cours de la stérilisation :

**-Les paramètres physiques** : température, pression et durée.

**-Indicateurs de passage** : on peut utiliser des tubes témoins qui contiennent un produit chimique plus un colorant, si le tube se trouve dans une température supérieure au point de fusion du produit il y aura fusion et coloration. On peut placer aussi des sparadraps (ruban adhésif) collé sur les produits à stériliser et dont la couleur varie avec la température et le temps de stérilisation.

### C. Validation de stérilisation par la chaleur

La validation consiste à démontrer que le procédé utilisé permet d'atteindre l'état stérile désiré sans altérer le produit. Dans ce cas, il faut choisir un cycle de stérilisation en fonction de la stabilité thermique du produit et éventuellement de sa contamination microbienne initiale. Ceci correspond à une valeur stérilisatrice qui doit donner une marge de sécurité suffisante. La validation consiste alors à étudier avec des sondes convenablement réparties (une dizaine en général pour chaque cycle) :

- **La distribution de la chaleur** dans l'appareil à vide et à pleine charge pour que l'étude soit transposable à des charges intermédiaires de même nature ;
- **La pénétration de la chaleur** dans les unités constituant la charge et en particulier dans la partie la plus défavorable mise en évidence par l'étude de distribution. On doit obtenir une homogénéité dans toutes les opérations ;
- **La reproductibilité du procédé** en répétant plusieurs fois les études de distribution et pénétration ainsi que la bonne conservation des produits. [22]

#### 3.3.4.2 Stérilisation par des rayonnements :

##### A. Les rayons Ultra-violet :

Ils sont doués d'un pouvoir microbicide très élevé. En pharmacie ce mode de stérilisation ne peut être appliqué aux préparations en ampoules ou flacons car les rayons UV ne peuvent franchir les parois de verre (La stérilisation UV est un phénomène de contact, seules les surfaces en contact direct avec les rayonnements sont stérilisées.). [22]

Le figure suivant (fig.11) montre les stérilisateur UV :



Figure 11 : Stérilisateur UV [22]

## B. Les ionisants : les rayonnements Béta ( $\beta$ ) et Gamma ( $\gamma$ ) :

Les rayons ionisants sont bactéricides par ionisation des protéines et de l'ADN (effet direct) et par radiolyse de l'eau (effet indirect).

La radio-stérilisation est obtenue soit des radioéléments, type Cobalt 60, qui émettent des photons gamma, très bactéricides et très pénétrants, soit par les accélérateurs d'électrons qui émettent un rayonnement Béta. En raison de la nature du procédé, la radio-stérilisation ne peut être réalisée que par un centre spécialisé. (Fig.12).

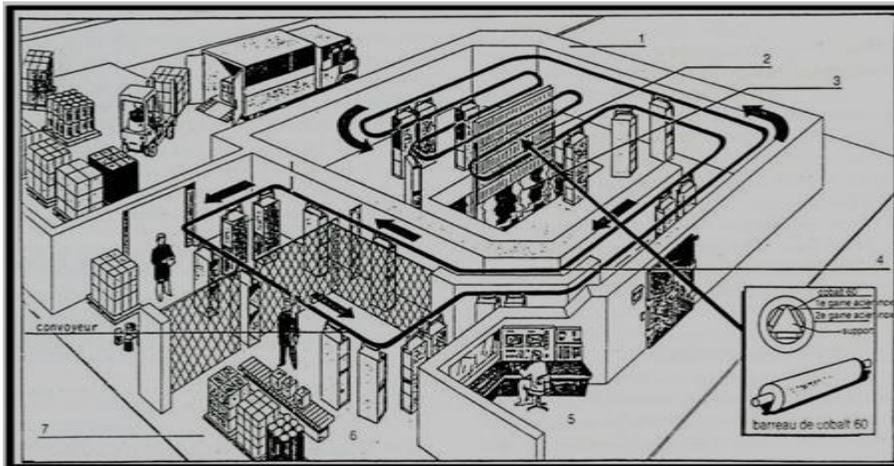


Figure 12 : Schéma d'une installation industrielle [22]

1. Paroi de cellule 2.50m à 3m de béton.
2. Source plane constituée par la juxtaposition de barreaux de cobalt 60.
3. Piscine pour stockage de la source en position repos.
4. Labyrinthe de sortie.
5. Tableau de commande : programmation des traitements, contrôle de sécurité, enregistrements des paramètres de fonctionnement.
6. Balancelle chargée prête pour l'irradiation.

7. Aire de chargement, colis sur palettes, étiquetage et pastillage des colis, changement des balancelles, pose des dosimètres, acheminement dans la cellule d'irradiation par labyrinthe d'entrée. [11]

Ce type de stérilisation est applicable pour le matériel à usage unique matériels médicochirurgical. C'est un procédé de stérilisation très intéressant, il n'utilise pas de gaz toxique, ni de vapeur, ni de chaleur et il permet de traiter des quantités importantes à la fois, mais les installations sont très lourdes et très coûteuses.

#### ***Validation de stérilisation par les ionisants :***

L'efficacité du procédé doit être confirmée sur chaque lot à l'aide d'indicateurs biologiques qui sont :

- Soit des articles volontairement contaminés ;
- Soit des supports constitués d'un matériau aussi semblable que possible à celui de l'article à stériliser ou son emballage.

La contamination est faite avec un nombre déterminé de spores bactériennes desséchées, de radiosensibilité connue (*Bacillus pumilus*).

L'étiquetage des articles radio-stérilisés doit comporter la dose minimale de rayonnements ionisants absorbée. [13]

#### ***3.3.4.3 Stérilisation par les gaz :***

Ce procédé est applicable au matériel médico-chirurgical qui ne peut pas être stérilisé par la chaleur. Les gaz permettent de stériliser à des températures plus basses qu'avec la stérilisation par la chaleur.

#### **A. Le formaldéhyde :**

La stérilisation associe la vapeur d'eau à basse température au formaldéhyde. Celui-ci existe sous trois états possibles : phase gazeuse, dilution aqueuse, phase solide.

La phase gazeuse n'existe pas en tant que telle dans le commerce. Elle est obtenue par sublimation du paraformaldéhyde solide ou par évaporation du formol liquide. Son odeur est très irritante, elle est relativement stable surtout à faible concentration et très soluble dans l'eau. La solution aqueuse

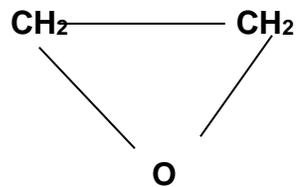
est le formol codex, stable jusqu'à 35 à 40% P/V et la forme solide est constitué par des polymères de formaldéhyde. [19]

**À une T° : 56°C + Hm%**

**Paraformaldéhyde → Formol (g)**

### **B. L'oxyde d'éthylène :**

L'oxyde d'éthylène est un gaz bactéricide très réactif, mais il est explosif et toxique.



**Oxyde d'éthylène**

Il est utilisé pour le matériel médico-chirurgical qui ne supporte pas la stérilisation à l'autoclave. Il présente l'avantage d'être utilisé pour les articles placés dans leur emballage définitif.

#### ***1- Propriétés et mécanisme d'action :***

L'oxyde d'éthylène est à température ambiante un gaz incolore très diffusible dont l'odeur étherée n'est détectable qu'à partir d'une concentration de 700 ppm. Il forme avec l'air un mélange explosif dans les proportions de 3 à 83%.

Il présente un large spectre d'activité bactéricide, fongicide, virucide et sporicide il agit par alkylation des groupements fonctionnels des micro-organismes. [20]

#### ***2- Conduite de la stérilisation :***

La stérilisation s'opère dans une enceinte hermétiquement close où le vide a été fait

préalablement.

- On utilise l'oxyde d'éthylène à des concentrations comprises entre 450 et 1200 mg/l avec un taux d'humidité compris entre 25 et 50%.
- Après un contact de plusieurs heures, on fait plusieurs vides successifs, puis on introduit de l'air filtré pour éliminer le maximum de gaz.
- La désorption de l'oxyde d'éthylène est indispensable après stérilisation et sa durée est fonction des produits stérilisés.

### ***3- Inconvénients de l'oxyde d'éthylène :***

En plus du danger d'explosion, il présente des risques d'intoxication pour le personnel. Le matériel manipulé après stérilisation peut provoquer des dermatites et a une action hémolytique.  
**[16]**

### ***4- Validation de la stérilisation à l'oxyde d'éthylène :***

L'oxyde d'éthylène mal manipulé peut conduire à une stérilisation insuffisante. La démonstration de la maîtrise de tous les facteurs suivants est nécessaire pour la validation du procédé :

- nombre et nature des germes à détruire ;
- concentration en gaz ;
- température et durée du traitement ;
- l'humidité ;
- nature des articles et des emballages.

Les enregistrements pendant toute la durée du cycle de stérilisation comprennent :

- la pression,
- la température, l'humidité,
- la concentration.

Ils font partie du dossier de lot. **[13]**

### C. L'acide péracétique :

C'est un liquide incolore à la température ordinaire. La solution concentrée (35%) a une forte odeur piquante, elle est lacrymogène et attaque la peau et les muqueuses. La stérilisation consiste à chauffer à **40 – 47°C** une solution à **3,5% d'acide péracétique** et à faire passer à la surface de cette solution de l'air qui circulera ensuite dans l'enceinte à stériliser.

L'efficacité de l'acide péracétique est due à la libération d'oxygène sous forme atomique, oxydant très puissant qui agit sur la paroi cellulaire et les constituants cytoplasmiques des micro-organismes. Il est utilisé pour la stérilisation des enceintes stériles.

Très toxique, l'acide péracétique présente aussi l'inconvénient de provoquer la corrosion des métaux. L'effet stérilisant dépend de l'hygrométrie. Il est maximum pour 80% d'humidité relative. [19]

### 3.4 Stérilisation par filtration :

La filtration stérilisante est applicable à tous les fluides soit les liquides monophasiques (c'est-à-dire des solutions), soit les gaz.

#### 3.4.1 Filtration stérilisante des solutions :

En ce qui concerne les préparations galéniques, cette technique n'est appliquée qu'aux solutions qui ne supportent pas l'action de la stérilisation par la chaleur. La filtration stérilisante est de plus en plus utilisée du fait de la découverte de principes actifs sensibles à la chaleur.

Selon la taille des particules à retenir, on parle de :

- ❖ **Filtration** : pour arrêter des contaminants de diamètre **10 à 450 µm**.
- ❖ **Microfiltration** : pour arrêter des contaminants de diamètre **0,01 à 10 µm**.
- ❖ **Ultrafiltration** : pour arrêter des contaminants de diamètre **0,001 à 0,01 µm**. [19]
- ❖ **Osmose inverse** : pour arrêter des contaminants de diamètre **0,0001 à 0,001 µm**

### 3.4.2 Filtres stérilisants :

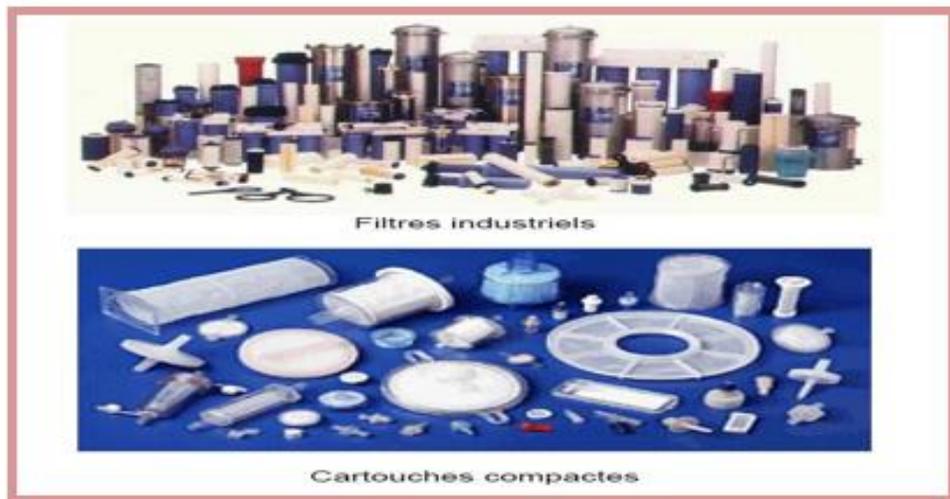
Il existe deux types principaux de filtres, les plus utilisés à l'échelle de la production dans l'industrie pharmaceutique (**Fig. 13**) et ceux-ci sont :

#### **a. Filtres en profondeur :**

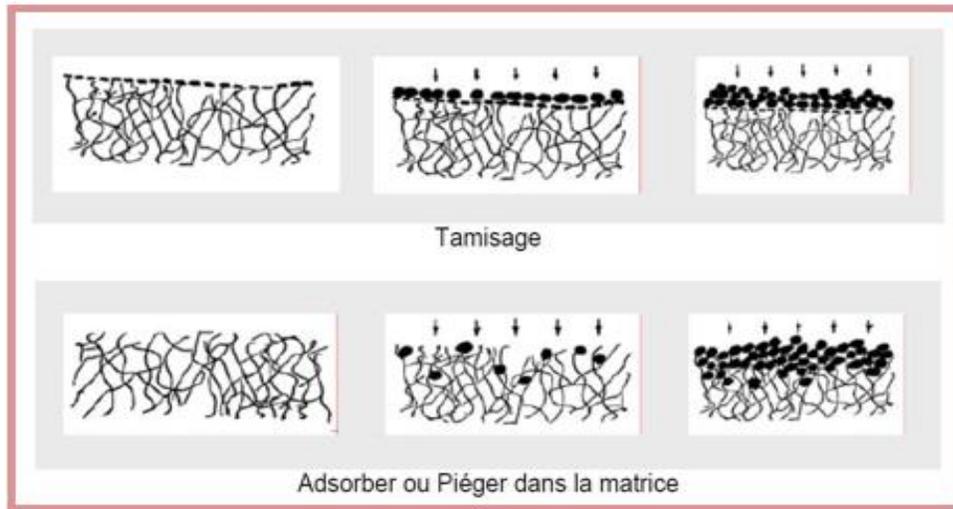
- Deux mécanismes d'action : le criblage et l'adsorption.
- Inconvénients : il existe un relargage de fibres.

#### **b. Membranes filtrantes (filtre écran) :**

- Un seul mécanisme d'action : le criblage.
- Cette catégorie de filtre est la seule à permettre une filtration stérilisante.
- Ces filtres sont composés de polymères ayant des pores de 0,20 à 0,22 $\mu\text{m}$ .
- Inconvénients : il existe un colmatage rapide, d'où l'utilisation d'un pré filtre, souvent de type profondeur. [24]



**Figure 13 : Types de filtres [24]**



**Figure 14 : Mécanismes de la filtration stérilisante [22]**

### 3.4.3 Conduite de la filtration stérilisante :

Dans la filtration stérilisante, la solution après traversée du filtre doit être recueillie et répartie aseptiquement. Ceci entraîne un certain nombre de précautions à suivre rigoureusement :

- Tout le matériel de filtration et de répartition doit être stérilisé au préalable par des moyens appropriés.
- Il faut partir d'une solution aussi pauvre en germes que possible.
- Il faut assurer un débit régulier : éviter toute surpression et ne pas prolonger la filtration.
- Des précautions doivent être prises pour s'assurer que les propriétés stérilisantes du filtre sont maintenues durant son utilisation.

Les filtres rigides réutilisables doivent être contrôlés périodiquement car leur porosité peut évoluer. [13]

### 3.4.4 Filtration stérilisante de l'air :

L'air est susceptible de transporter toutes les espèces de micro-organismes (microbes, saprophytes ou pathogènes) mais certains d'entre elles seulement ont une résistance suffisante pour s'y maintenir un temps prolongé. La plupart des germes sont transportés par des supports divers :

- ❖ **Des poussières** d'origines très diverses dont certains facilitent la conservation des micro-organismes et même leur multiplication. Leur diamètre est d'ordre 10µm à 100µm et de sédimentation assez rapide.
- ❖ **Des gouttelettes** provenant surtout des muqueuses nasales et pharyngées et dont le diamètre varie de 10µm à 1 ou 2mm.

La teneur de l'air en micro-organismes est très variable. Les micro-organismes se multiplient plus vite en atmosphère très humide ; ils sont plus facilement disséminés s'il y a des mouvements de l'air. Ce sont des faits dont il y a à tenir compte pour la stérilisation de l'air.

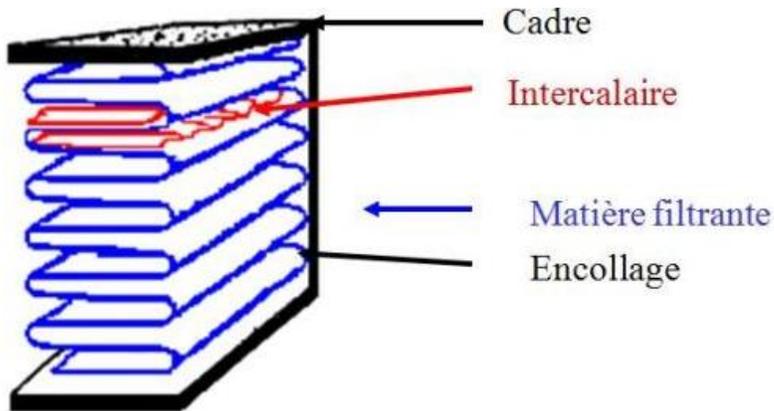
L'élimination des micro-organismes en suspension dans l'air se fait essentiellement par filtration à l'aide de filtres stérilisants précédés de pré filtres qui assurent le dépoussiérage et arrêtent de cette façon une forte proportion de micro-organismes. Ces pré filtres évitent de plus le colmatage rapide des filtres stérilisants. Pour la pré filtration, on a recours aux procédés les plus classiques de dépoussiérage de l'air (filtres secs ou humides).

#### *3.4.4.1 Filtres stérilisants de l'air :*

Les filtres stérilisants peuvent être en papier, cellulose et membrane de cellulose. Dans les canalisations d'arrivée d'air, ils sont toujours placés en aval des appareils de conditionnement de l'air, c'est-à-dire des appareils de dépoussiérage et de réglage de l'humidité et de la température indispensables dans les enceintes stériles. Par mesure de sécurité supplémentaire, des tubes à UV germicides peuvent être placés dans les gaines d'entrée d'air après les filtres stérilisants. Avec les enceintes à flux d'air laminaire, l'emploi des filtres dits « **absolus** » ou « **HEPA** » (Haute Efficacité pour les Particules de l'Air) est nécessaire pour atteindre les normes fixées par les BPF pour les zones de production de classe A.

Ce sont généralement des filtres de fibres de verre en plaques pliées en accordéon pour augmenter leur surface et maintenues dans des cadres de bois ou de métal. Ces filtres doivent être rigoureusement contrôlés. Le test DOP (dioctylphtalate), par exemple, est utilisé pour cela : les particules de fumée de DOP obtenues dans des conditions déterminées ont un diamètre de 0,3 µm environ. Les filtres absolus les plus courants doivent avoir une efficacité supérieure à 99,97% pour les particules de 0,3 µm de diamètre mais certains, pour des besoins particuliers, atteignent 99,999%. [13]

Les figures suivantes (fig.15 et 16) sont une représentation des filtres HEPA :



*Figure 15 : schéma de la structure d'un filtre HEPA [24]*



*Figure 16 : Image de filtres à très haute efficacité (HEPA) [24]*

#### 3.4.4.2 Contrôles en cours de la filtration stérilisante de l'air :

Deux types de contrôles sont réalisés :

- **Vérification de l'intégrité du filtre** : utilisation de la technique du point de bulle.
- **Vérification de l'efficacité du filtre** : en filtrant une suspension de micro-organismes de petite taille. Le germe de référence est *Pseudomonas diminuta* qui est un germe d'une taille de  $0,3\mu\text{m}$ . [24]

### 3.4.5 Validation d'une filtration stérilisante :

Tout ce qui concerne le contrôle de la filtration des liquides et l'assurance de la qualité des filtres en général s'applique dans cette validation. La qualification des filtres stérilisants comprend des :

- **Tests de rétention microbienne** ;
- **Tests biologiques** : innocuité et relargage de pyrogènes et d'endotoxines microbiennes ;
- **Tests chimiques** : dosage des substances extractibles ;
- **Tests physiques** : intégrité et tenue aux conditions opératoires.

Cette validation comprend de plus la validation des procédés de stérilisation des différents constituants de l'installation de filtration : support, élément filtrant, canalisations, etc.

La validation des conditions opératoires par (**Media Fil-test**) elles-mêmes peut être réalisée à l'aide d'un milieu de culture approprié, stérilisé au préalable, puis reparti dans les mêmes conditions que le produit à examiner. Le milieu est mis ensuite à incuber, puis examiné afin de détecter une contamination éventuelle [13].

### 3.5 Contrôle de stérilité :

C'est un contrôle du résultat de la stérilisation. Il doit être effectué dans des conditions étudiées pour éliminer tout risque de contamination accidentelle du produit ou du milieu de culture au cours d'essai (hotte à flux d'air laminaire).

#### 3.5.1 Choix des milieux de culture :

Le plus souvent, deux milieux de culture suffisent :

- *Pour la recherche des germes aérobies et des bactéries anaérobies* : **milieu au thioglycolate-résazurine** :
  - Aérobie par développement au voisinage.
  - Anaérobie par développement au fond. C'est la non-recoloration en rouge du liquide par la résazurine qui atteste d'une anaérobiose.
- *Pour la recherche des bactéries aérobies et des champignons* : **milieu à l'hydrolysate de caséine et de soja** (milieu de Sabouraud).

### 3.5.2 Méthodes :

#### 3.5.2.1 Filtration sur membranes :

Chaque fois que la nature des produits le permet. Les membranes à utiliser sont en nitrate ou acétate de cellulose stérile. La membrane est mise à incuber dans les milieux de culture après filtration du liquide à tester.

**Incubation :** 7 jours au minimum.

- 30-35° pour le milieu au thioglycolate.
- 20-25° pour le milieu à l'hydrolysate de caséine.

#### 3.5.2.2. Ensemencement direct du milieu de culture :

Rapport préparation/ milieu à respecter :

- Liquide : 1/100
- Solides : 1/100

**Incubation :** 14 jours au maximum, mêmes conditions de température que précédemment.

#### **Observation et interprétation des résultats :**

Observer les milieux à certains intervalles et à la fin de la période d'incubation. L'apparition d'un trouble ou de filaments dans l'un des milieux (ou les deux) est provoquée par une prolifération microbienne, signe de non stérilité du produit.

S'il n'y a aucune manifestation de croissance, le produit examiné satisfait à l'essai de stérilité. **[19]**

---

## CHAPITRE 4: PRÉPARATION ASEPTIQUE

---

Les produits qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur conditionnement définitif nécessitent des précautions particulières de fabrication. Ils sont préparés dans des enceintes où règne une asepsie aussi rigoureuse que possible. Ces enceintes font partie des « ZAC » des BPF. Ces enceintes sont de dimensions très diverses, il peut s'agir d'une vitrine, de l'entourage d'une machine ou encore d'une salle entière de fabrication. Les difficultés pour maintenir un niveau élevé d'asepsie croissent évidemment avec la taille et la complexité de l'installation. Il y a d'autre part une grande différence entre ce que nous appelons les « vitrines, caissons ou postes de travail stériles » dans lesquels toutes les manipulations sont commandées de l'extérieur et les « salles ou blocs stériles » dans lesquelles les manipulateurs doivent pénétrer. Dans ce dernier cas, les problèmes du conditionnement de l'air se compliquent du fait qu'il faut tenir compte du confort du personnel à l'intérieur de l'enceinte. Il est évident que l'asepsie ne peut alors être que très relative. Dès maintenant, il est un point à souligner, c'est la diversité des exigences dans le degré d'asepsie à réaliser selon les fabrications. On est moins exigeant, par exemple, pour la répartition d'un médicament solide qui ne constitue pas un milieu favorable à la multiplication des micro-organismes que pour celle d'une solution de produits biologiques. La complexité de l'installation est fonction du degré de rigueur dans l'asepsie à réaliser mais de toute façon des contrôles microbiologiques systématiques, en cours de fabrication et sur les produits finis, doivent prouver l'efficacité du procédé. [13]

### 4.1 Charge particulaire ou comptage particulaire :

#### 4.1.1 Comptage particulaire :

Cette méthode consiste à employer un compteur de particules. Cette dernière est un photomètre capable de déterminer avec précision la taille (diamètre optique équivalent) ainsi que le nombre de particules dans un volume d'air déterminé.

Ce teste ne nécessite aucun traceur, Il utilise le circuit d'air filtré en l'état. La pollution en amont des filtres absolus est dans la grande majorité des cas, suffisants pour déterminer tous les problèmes de qualité d'élément filtrant tester. C'est le teste le plus simple à mettre en œuvre. Il ne demande qu'une excellente pratique de la part du manipulateur. Les méthodes de mesure et les résultats devront être conformes aux normes détaillées dans le **tableau 8 et 11**.

#### 4.1.2 Classes de propreté :

La contamination des zones protégées doit être contrôlée régulièrement. L'information tirée de l'étude de son évaluation de la modification des paramètres aérauliques, etc. donne une idée des problèmes pouvant apparaitre. La mesure la plus rapide concerne le taux particulier. Il devait donc y avoir une norme à laquelle se référer.

##### 4.1.2.1 Normes « *Fédéral Standard 209* » :

C'est l'une des premières normes. Elle a été mise en place aux USA, pays qui a vu naitre les compteurs de particules. Les particules sont classées par rapport à leur taille en micron ( $10^{-6}$ m). Le volume de particules mesuré est exprimé en poids-cube (Cubic Foot ou CF). Les compteurs de particule ont donc repris cette base de mesure et travaillent sur un échantillonnage égal au pieds-cube ou à un (sous) multiple.

Les différentes évolutions de cette norme ont donné lieu à des révisions successives et, la norme connue sous la référence FS209 est accompagnée d'une lettre **a**, **b**, **d** et maintenant **e**. Les évolutions tiennent compte également des moyens de contrôle. Elles tiennent compte également des moyens statistiques à mettre en œuvre. La dernière révision **e**, introduit une référence au système métrique par le biais d'une appellation de **classe Mxx**. La première version de cette norme date d'une époque où la sensibilité des appareils de mesure se limitait à  $0,5\mu\text{m}$  naturellement, c'est le nombre de particules de diamètre  $\geq 0,5\mu\text{m}$  et compris dans un volume de 1CF qui va déterminer la valeur de la classe. Ces classes sont prises sur la base des puissances de 10 et l'on parle de classe 100,100 000 etc. (Voir **tab.5**)

#### 4.1.2.2 Normes AFNOR :

Elle dérive de la version **a** et **b** de la Fédéral Standard 209, la norme NFX 44-101 reprend, outre certains points concernant les prélèvements, la définition des classes de propreté. Elle utilise le m<sup>3</sup> comme unité de volume et le facteur 40 de conversion en ce qui concerne les taux particuliers.

La norme (**tab.6**) introduit donc les classes 4 000, 400 000 et 4 000 000 correspondantes aux classes 100, 10 000 et 100 000. Tout comme son ainée américaine (FS 209 b), la norme AFNOR ignore la valeur de 40.000 (qui correspondrait à la classe 10 000 non définie par les versions antérieures à la FS 209 d)

#### 4.1.2.3 BPF Européennes :

Elles reprennent, en ce qui concerne les taux de Particules tolérables, les valeurs de la norme AFNOR, pour la version française, et les valeurs VDI allemandes, pour les recommandations européennes. La classification est représentée par les lettres A, B, C et D.

Du point de vue des taux particuliers, A et B correspondent à la classe 100 (FS 209), A correspondant à une zone sous flux laminaire, B correspondant à une zone turbulente.

Les classes C et D correspondent aux classes 10 000 et 100 000, lesquelles sont, par définition, turbulents.

Le point intéressant de ces normes, c'est l'introduction de la notion de contamination bactériologique. S'il est connu de longue date que la contamination particulière et bactériologique est liée, le facteur de liaison est un peu flou : on trouve en moyenne entre 1 bactérie pour 100 à 10 000 particules de diamètre égal ou sup à 0,5µm... au niveau précision, on peut espérer mieux.

Prélevée par impaction sur un milieu nutritif, un mètre-cube d'air ne doit pas contenir plus de **PDNC** (Particules Donnant Naissance à une Colonie) résumé dans le tableau 7(**tab.7**)

#### 4.1.2.4 Normes ISO :

➤ **A-Normes ISO 14644 : [22] [23] [24]**

L'ISO 14644 comporte plusieurs parties sous le titre général « Salles propres et environnements maîtrisés apparentés ». (Voir **tab.11, tab.12 et tab.13**)

#### 4.2 Les isolateurs :

Les isolateurs sont des enceintes physiquement fermées par contre « les hottes à flux d'air laminaire », qui sont physiquement ouvertes. Donc, les isolateurs diminuent les interventions humaines et donc l'exposition à l'environnement.

Ils permettent ainsi de réduire le risque de contamination microbologique des produits fabriqués de façon aseptique.

Les isolateurs sont généralement de taille réduite, ils sont clos et l'opérateur se trouve à l'extérieur, ce qui permet de créer une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement adjacent pour éviter la contamination des produits stériles.

Les opérations sont réalisées :

- soit à l'aide de gants étanches fixés à la paroi,
- Soit à l'aide d'un demi-scaphandre. [24].

Les figures suivants (fig.17 et 18) sont une représentation d'un isolateur :

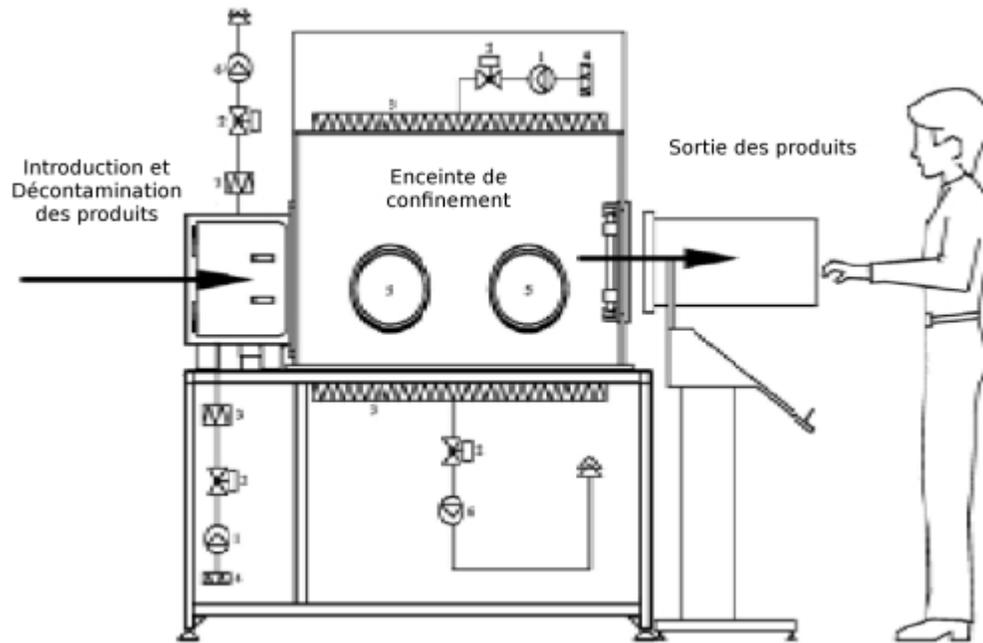


Figure 17 : Principe d'opération d'un isolateur



Figure 18 : Photo d'isolateur en plastique rigide

### 4.3 Validation du procédé aseptique par Media-Fill test :

« Media-Fill test est une méthode d'évaluation d'un procédé de remplissage aseptique, utilisant un milieu de culture ».

Le but de ce test est de valider l'asepsie du procédé, évaluer le risque de produire des unités non stériles et évaluer la formation du personnel.

La validation par media-fill peut être de deux ordres : validation initiale ou validation périodique.

#### 4.3.1 Validation initiale :

Elle se fait dans les cas suivants : un nouvel opérateur, un opérateur/équipement qui n'a pas produit depuis au moins 12 mois, un nouvel équipement, une intervention/changement majeur.

**Worst-case** : L'introduction de cette notion dans les tests média-fill est de rendre compte de l'innocuité des conditions limites défavorables sur la stérilité d'une préparation aseptique.

Les protocoles doivent s'approcher le plus possible des conditions normales d'un remplissage aseptique tout en incluant les conditions les plus défavorables. Ceci ne doit pas entrer en contradiction avec les BPF.

**Milieux de culture** : ils sont fertiles, stériles et limpides.

- **Hydrolysate de caséine et de soja (TS ou TSB)** pour micro-organismes aérobies (bactéries et champignons) et certains anaérobies ;
- **Thioglycolate** pour micro-organismes anaérobies et certains aérobies. (*USP 26 <1206>, 2003*).

**MEDIA-FILL : NOMBRE D'UNITÉS** : Un minimum de trois tests conformes consécutifs est nécessaire pour que le procédé aseptique soit validé. Le nombre d'unités proportionnel à la taille du lot (ISO 13408-1):

Hôpital : le nombre d'unités doit être représentatif de la production quotidienne.

#### 4.3.2 Validation périodique :

La validation est à programmer une fois par année, pour chaque opérateur, selon des protocoles simplifiés.

#### 4.4 Nettoyage des locaux :

Le nettoyage est une opération critique et fait partie intégrante du processus pharmaceutique. Il existe différentes méthodes de nettoyage des locaux : Manuelle ; Systèmes automatiques ; Nettoyage en place - NEP (CIP – Clean In Place, Automatique) ; Stérilisation en place - SEP (SIP – Sterilization In Place, Automatique) ; Stérilisation à la vapeur (non automatisée) ; Stérilisation chimique ; Désinfection (sanitisation) chimique.

Le critère de choix de la méthode de nettoyage est que le procédé soit reproductible et efficace, son automatisation et son degré de sophistication sont secondaires. Le Nettoyage idéal est :

- Non toxique pour les opérateurs ;
- Non inflammable ;
- Sèche rapidement mais laisse le temps d’agir ;
- N’abîme pas les surfaces des salles blanches ;
- Ne laisse pas de particules ou de résidus qui peuvent contaminer ou détériorer le produit pharmaceutique ;
- Enlève les contaminations indésirables avec un coût raisonnable.

##### 4.4.1 Contrôle de la propreté des locaux de préparation :

Les opérations de nettoyage doivent être validées afin de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage. La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène.

On contrôle :

- **La charge en particules non viables dans l'air** à l'aide d'Appareil à comptage des particules optico-électronique. On obtient le nombre de particules d'une certaine taille/m<sup>3</sup> qui doit être conforme aux Normes BPF, PIC/S et ISO, en fonction de la classe d'air (A, B, C ou D), de la taille particules ( $\leq 0.5\mu\text{m}$  ou  $\geq 5\mu\text{m}$ ) et système au repos ou en activité.
- **La charge de particules viables** : Méthode de sédimentation sur des boîtes de pétri ou par Méthodes par « air impact » ou Méthode par filtration. On obtient le nombre de CFU/plaque.
- **La bio charge des surfaces de travail, murs, équipements, habits** : on utilise des méthodes par plaque de contact et Méthode par écouvillonnage on obtient le nombre de CFU/plaque.
- **La bio charge des gants** : on utilise la Méthode empreinte et on obtient le nombre de CFU/plaque.

Les résultats obtenus doivent être conformes aux normes BPF, PIC/S : Limites recommandées de contamination microbiologique en activité. (VOIR **tab.9**).

#### 4.5 Qualification initiale et continue des opérateurs :

La Méthode se base sur la formation d'un formateur interne ; des cours et stages pratiques internes ; la validation par simulation de remplissage aseptique (media-fill test) ; la notification dans un cahier de formation ; la possibilité de suivre des formations complémentaires externes. Elle concerne la formation de base pour les nouveaux collaborateurs ; la formation continue ; la vérification de l'efficacité de la formation (p.ex. media-fill) ; l'enregistrement des formations (dossiers de formation).

#### 4.6 Flux du matériel et flux des personnes :

**Le flux du matériel** : L'entrée des matières premières et du matériel en salle blanche par passage du matériel par le SAS entrée après décontamination. Les préparations finies et emballées passent par un SAS de sortie.

**Le flux des personnes** : passage par le SAS personnel après habillage conformément aux règles exigées par BPF et PIC/S en fonction de la classe d'air (A, B, C, D) avec des Vêtements de travail de qualité adaptés. Lavage hygiénique des mains (Eau + savon simple) et désinfection hygiénique des mains (Solution hydro-alcoolique).

#### 4.7 Règles de travail sous flux d'air laminaires :

Un flux laminaire ne rend rien stérile, mais il permet aux objets stériles de le rester à condition de respecter les procédures de travail. Différentes catégories de documents doivent être utilisées des : SOP, MOE, Protocoles, Fiches de fabrication, etc. pour atteindre cet objectif.

Les Techniques de travail sous flux laminaire nécessitent :

- D'avoir une quantité minimale d'objet sous la hotte ;
- D'organiser l'emplacement des objets ;
- De limiter les mouvements ;
- De Laisser les mains sous le flux ;
- De valider le processus de travail.

#### 4.8 Fonctionnement de l'équipement :

- L'équipement doit fonctionner en permanence.
- En cas d'arrêt, après remise en marche, attendre minimum 20 à 30 minutes (selon recommandations du fournisseur) avant de commencer à travailler.
- Avant l'utilisation, toutes les surfaces internes doivent être nettoyées avec une solution alcoolique stérile et un chiffon ne libérant pas de particules.
- Ne jamais toucher le filtre HEPA et ne pas vaporiser de solution désinfectante sur ces filtres :

***Filtre HEPA mouillé = Filtre inefficace [29].***

## II- PARTIE PRATIQUE

---

## CHAPITRE 1 : Matériel et méthode

---

### 1.1 Présentation du groupe Sidal:

SAIDAL est une entreprise publique de production de médicaments. Elle a été créée en avril **1982** à la suite de la restructuration de la Pharmacie Centrale Algérienne (PCA) et a bénéficié, dans ce cadre, du transfert des usines d'El Harrach, de Dar El Beida et de Gué de Constantine.

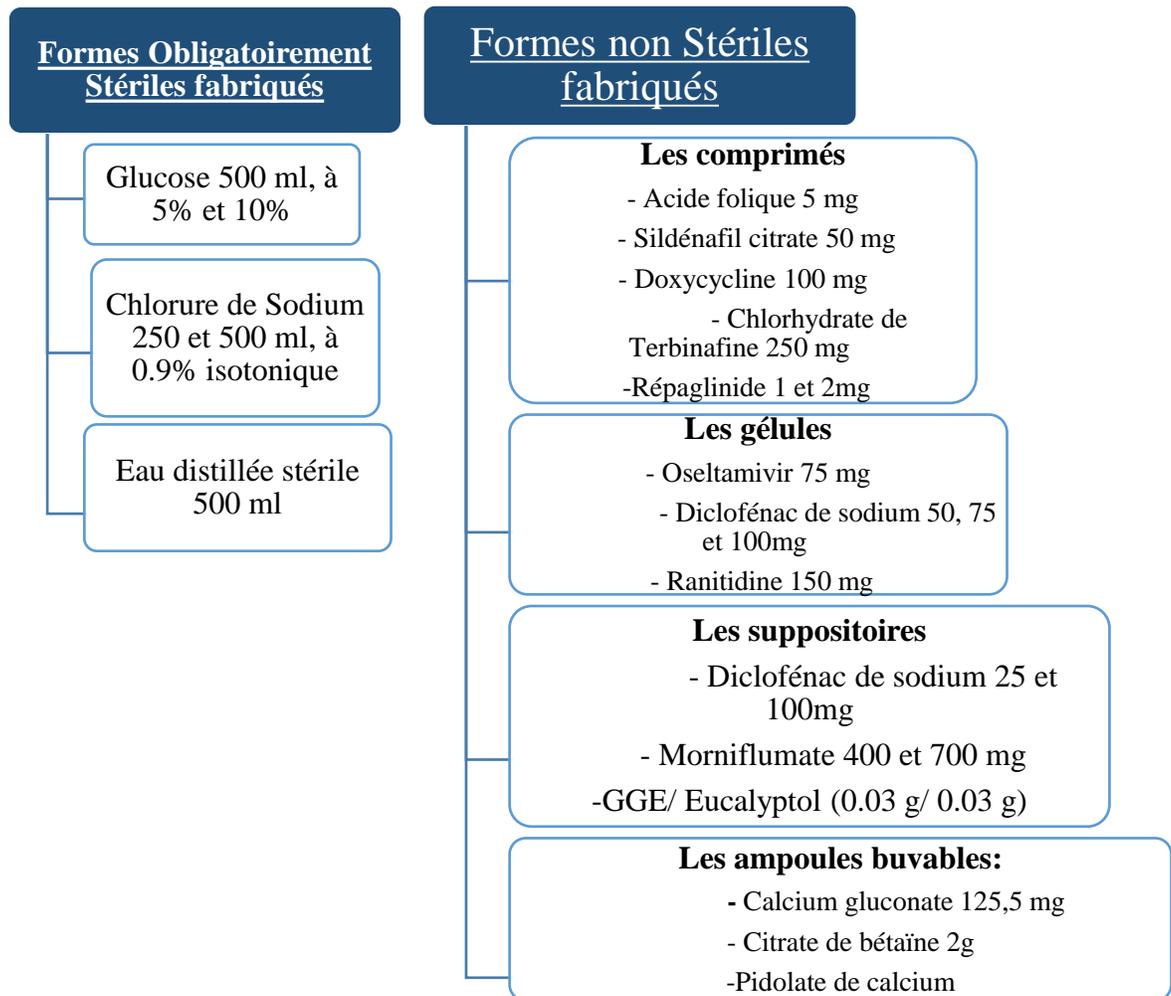
Il lui a été également transféré en **1988**, le Complexe Antibiotiques de Médéa dont la réalisation venait d'être achevée par la SNIC (Société Nationale des Industries Chimiques).

En **1989** et à la suite de la mise en œuvre des réformes économiques, Sidal devint une entreprise publique économique dotée de l'autonomie de gestion.

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

En **1997**, la société Sidal a mis en œuvre un plan de restructuration qui s'est traduit par sa transformation en groupe industriel regroupant trois filiales (Pharmal, Antibiotical et Biotic).

## 1.2 Gamme de production de l'unité SAIDAL Gué de Constantine :



**Figure 19 : Gamme de production à l'unité Sidal à Gué de Constantine**

## 1.3 Analyse et évaluation de la qualité de l'air des processus de production de SAIDAL Gué de Constantine

Pour l'analyse et l'évaluation du niveau de conformité aux normes de qualité de l'air exigées par les BPF des zones de production de SAIDAL Gué de Constantine, nous nous sommes basés sur l'approche processus.

En effet, notre travail s'est déroulé en deux grandes étapes : la première étape a été une phase de typologie et de description des processus de production de SAIDAL Gué de Constantine et à répertorier de normes qualité applicables. La deuxième étape a été consacrée à l'élaboration d'une

grille d'évaluation par rapport aux BPF de la qualité de l'air de production de l'usine SAIDAL Gué de Constantine.

## 1.4 Description des processus de fabrication des formes obligatoirement stériles

### 1.4.1 Atelier de production des Solutés Massifs Poches (SMP)

C'est l'atelier assurant la production des formes stériles. Dans cet atelier, la préparation solutés massifs poches se déroule en plusieurs étapes représentées dans le schéma ci-dessous (fig.20)

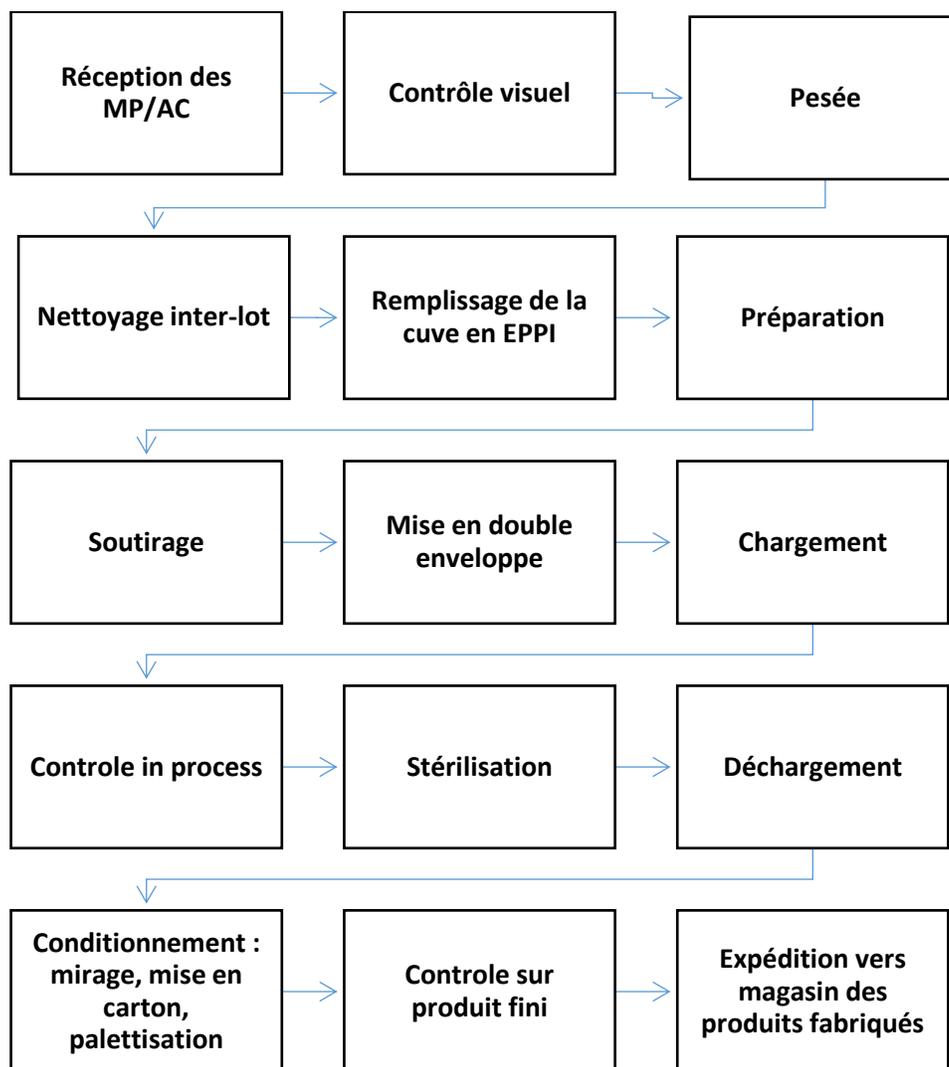


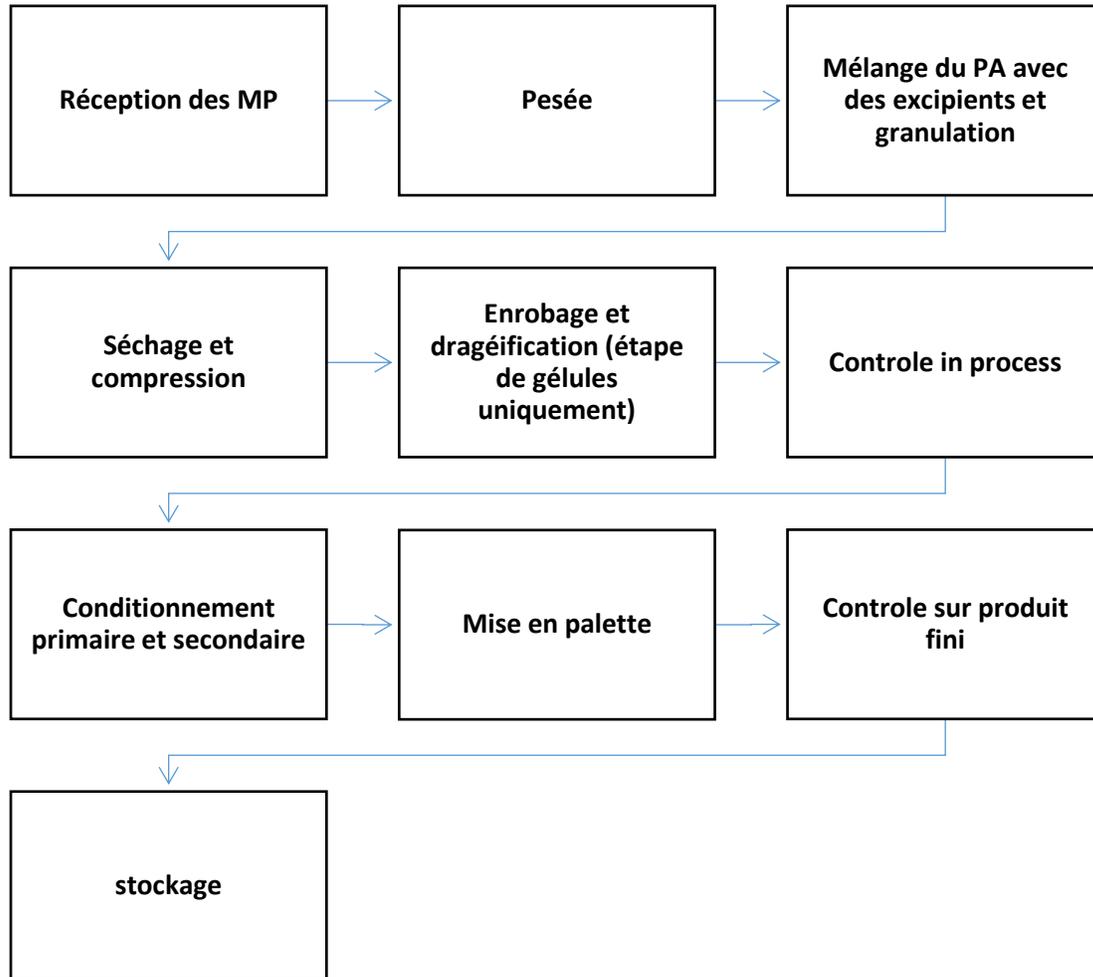
Figure 20 : Schéma du processus de fabrication des formes obligatoirement stériles

## 1.5 Description du processus de production des formes non obligatoirement stériles

### 1.5.1 Atelier de production des formes sèches

Dans cet atelier, on assure la production des formes solides non obligatoirement stériles c'est-à-dire : les comprimés et gélules.

Le processus de fabrication suit les étapes suivantes (fig.21) :



**Figure 21 : schéma du processus de production des formes sèches**

### 1.5.2 Atelier de production des suppositoires

Les suppositoires sont des formes non obligatoirement stériles et leur production se déroule selon le processus suivant (fig.22) :

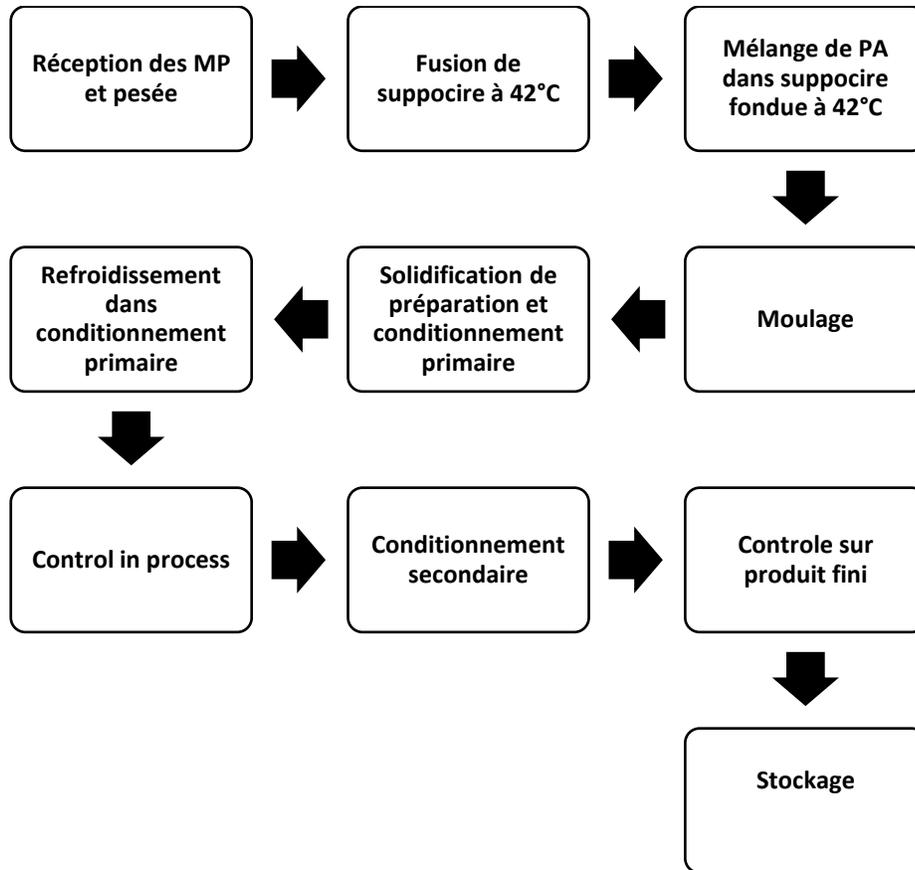


Figure 22 : Schéma de processus de production des suppositoires

## CHAPITRE 2 : Résultats et discussions

### 2.1 Répertoire des normes qualitatives applicables au traitement de l'air

Le tableau suivant (tab.5) donne les limites retenues par la norme **Fédéral** Standard 209 :

**Tableau 5 : Limites de contamination particulaire de la norme Fédéral Standard(FS) 209 [27]**

CLASSE		TAILLES DES PARTICULES									
		0,1 µm		0,2 µm		0,3 µm		0,5 µm		5 µm	
		UNITÉ DE VOLUME									
SI	Anglo-saxon	m <sup>3</sup>	Ft <sup>3</sup>	m <sup>3</sup>	Ft <sup>3</sup>	m <sup>3</sup>	Ft <sup>3</sup>	m <sup>3</sup>	Ft <sup>3</sup>	m <sup>3</sup>	Ft <sup>3</sup>
M1		350	9.91	75.7	2.14	30.9	0.875	10.0	0.283	-	-
M1.5	1	1.240	35.0	265	7.5	106	3.00	35.3	1.00	-	-
M2		3.500	99.1	757	21.4	309	8.75	100	2.83	-	-
M2.5	10	12.400	350	2.650	75.0	1.060	30.00	353	10.00		
M3		35.000	991	7.570	214	3.090	87.5	1.000	28.3	-	-
M3.5	100	-	-	26.500	750	10.600	300	3.530	100	-	-
M4		-	-	75.700	2.140	30.900	875	10.000	283	-	-
M4.5	1.000	-	-	-	-	-	-	35.300	1.000	247	7.00
M5		-	-	-	-	-	-	100.000	2.830	618	17.5
M5.5	10.000	-	-	-	-	-	-	353.000	10.000	2.470	70.0
M6		-	-	-	-	-	-	1.000.000	28.300	6.180	175
M6.5	100.000	-	-	-	-	-	-	3.530.000	100.000	24.70	700
M7		-	-	-	-	-	-	10.000.000	283.000	61.80	1.750
									0	0	

Le tableau ci-dessous (tab .6) montre les normes AFNOR et leur flux correspondant :

**Tableau 6 : Normes AFNOR et leur flux de l'air correspondant**

Nb max partic. par m <sup>3</sup> /Class AFNOR	>0,5µm	>5µm	Flux d'Air Correspondant
4 000	4 000	25	Flux laminaire
400 000	400 000	2 500	Flux turbulent
4 000 000	4 000 000	25 000	Flux turbulent

Le tableau (tab.7) ci-dessous donne Classes de ZAC et leurs limites correspondantes des Particules Donnant Naissance à une Colonie (PDNC) des BPF Européennes :

**Tableau 7 : Classes de ZAC et leurs limites correspondantes des Particules Donnant Naissance à une Colonie (PDNC).**

Classe	Nb.de partic. >0,5µm/m <sup>3</sup>	Nb.de partic. >5µm/m <sup>3</sup>	Nb.PDNC par m <sup>3</sup>	Type de flux d'air
A	4 000	25	<1	Laminaire
B	4 000	25	<5	Turbulent
C	400 000	2 500	<100	Turbulent
D	4 000 000	25 000	<500	Turbulent

Le tableau suivant (tab.8) représente l'exigences des BPF OMS et européenne de classification particulaire :

**Tableau 8 : Classification selon le nombre maximum de particules /m<sup>3</sup>**

Classe	Nombre Max. de Particules/m <sup>3</sup> (De taille égale ou supérieure à)			
	Au Repos		En Activité	
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
<b>A</b>	3 500	0	3 500	0
<b>B</b>	3 500	0	350 000	2 000
<b>C</b>	350 000	2 000	3 500 000	20 000
<b>D</b>	3 500 000	20 000	Non défini	Non défini

Les limites recommandées de contamination microbiologique en activité exigés par les BPF européenne et OMS sont rédigés dans le tableau suivant (tab.9) :

**Tableau 9 : Limites recommandées de contamination microbiologique en activité**

Classe	Microorganismes vivants (ufc)/m <sup>3</sup>	Boîtes de Pétri ufc / 4h	Géloses de contact ufc / plaque	Empreinte de gants (5doigts) ufc / gant
<b>A</b>	< 1	< 1	< 1	< 1
<b>B</b>	10	5	5	5
<b>C</b>	100	50	25	-
<b>D</b>	200	100	50	-

Le tableau ci-dessous (tab.10) représentent les normes des paramètres des ZAC exigés par les BPF d'OMS et européenne

**Tableau 10 : Taux de renouvellement de l'air, Pression différentielle par classe**

Classe	Taux de renouvellement d'air (V/h)	Différence de pressions > 10 Pa	
		Aseptique Normale	Isolateur Cytostatiques
A	> 50	Flux laminaire ++++ (pression)	Isolateur +
B	40 – 50	Salle environnante Flux turbulent +++ (pression)	
C	> 30	Salle de préparation et SAS ++ (pression)	Salle environnant l'isolateur ++
D	15 – 20	Opérations secondaires (Laverie, Mirage, etc.) + (pression)	SAS +++

- La température : 21 – 23°C
- L'humidité : selon produit et procédés 30 – 65 % est acceptable
- La lumière : 300 Lux à 1 m

Le tableau suivant (tab.11) représente la classification particulière de l'air selon ISO 14644-1 :

**Tableau 11 : Classification particulière selon la Norme ISO 14644-1**

N° de classification	Concentration maximales admissibles (particules/m <sup>3</sup> d'air) en particules de taille égale ou supérieure à celle donnée ci-dessous					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
Classe ISO 1	10	2	-	-	-	-
Classe ISO 2	100	24	10	4	-	-
Classe ISO 3	1 000	237	102	35	8	-
Classe ISO 4	10 000	2370	1 020	352	83	-
Classe ISO 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
Classe ISO 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
Classe ISO 7	-	-	-	352 000	3 200	2 930
Classe ISO 8	-	-	-	3 520 000	32 000	29 300
Classe ISO 9	-	-	-	35 200 000	320 000	293 000

Le tableau suivant (tab.12) représente les normes d'essai de référence selon ISO 14644-2 « Spécifications pour les essais et la surveillance en vue de démontrer le maintien de la conformité avec l'ISO 14644-1 » :

**Tableau 12 : Programme d'essais pour démontrer la conformité aux limites de concentration de particules**

Paramètre d'essai	Classification	Intervalle de temps maximal	Méthode d'essai
Test de comptage des particules (Vérification de la propreté)	≤ISO Class 5	6 mois	Annexe B en ISO 14644-1 :1999
	>ISO Class 5	12 mois	Annexe B en ISO 14644-1 :1999
NOTE : Les essais de comptage de particules seront normalement effectués à l'état « en activité », mais peuvent également être effectués en état «au repos » selon la classification ISO indiquée.			

- Lorsque l'application considérée l'exige, des essais indiqués au **tableau 13** doivent être effectués pour démontrer la conformité. La nécessité de chacun de ces essais doit être établie par accord entre le client et le fournisseur.

**Tableau 13 : Programme d'essais complémentaires pour toutes les classes**

Paramètre de l'essai	Intervalle de temps maximal	Procédure de test
Débit volumique d'air ou vitesse de l'air (a)	12 mois	ISO 14644-3: —, article B.4
Pression différentielle de l'air (b)	12 mois	ISO 14644-3: —, article B.5
NOTE : Ces essais s'effectuent normalement à l'état soit « en activité », soit «au repos », selon la classification ISO indiquée.		
(a) Le débit volumique d'air peut être déterminé par des techniques de mesurage soit de la vitesse, soit du débit volumique.		
(b) Cet essai ne s'applique pas aux zones propres qui ne sont pas totalement fermées.		

Le tableau (tab.14) suivant donne l'équivalence des Normes internationales de classification particulaire :

**Tableau 14 : Équivalence des Normes internationales de classification particulaire [27]**

Nbre de particules $\geq 0,5\mu\text{m}/\text{m}^3$ (environ)	US FS 209 E 1992		EN ISO 14644-1 1999	France AFNOR NFX.44.101 1981	Union Européenne, Industrie pharma : BPF 1997	Nbre de particules $\geq 0,1\mu\text{m}/\text{m}^3$ (environ)
			ISO 1			10
1						35
4			ISO 2			100
10	M 1					350
35	M 1.5	1	ISO 3			1.000
100	M 2					3.500
353	M 2.5	10	ISO 4			10.000
1.000	M 3					35.000
3.530	M 3.5	100	ISO 5	4.000	A et B	100.000
10.000	M 4					350.000
53.300	M 4.5	1.000	ISO 6			1.000.000
100.000	M 5					
353.000	M 5.5	10.000	ISO 7	400.000	B et C	
1.000.000	M 6					
3.530.000	M 6.5	100.000	ISO 8	4.000.000	C et D	
10.000.000	M 7					
35.000.000			ISO 9			

## 2.2 Contrôles particuliers :

**Classe A** : flux laminaire classe 5 (ISO), production.

Le flux travaille en zone de production, son environnement est donc relativement propre (la classe de la zone avoisinant le flux ne devant pas être éloignée de plus de deux classes, soit au maximum une classe C). Parallèlement, le flux doit assurer la protection d'un produit sensible, et l'erreur n'est pas admissible. Un contrôle mensuel est souhaitable, trimestriel acceptable.

**Classe B** : zone en classe 5(ISO), flux turbulent.

Même si la laminarité n'est pas de mise, nous sommes dans une zone très sensible. Le caractère turbulent de l'air rend nécessaire une surveillance rapprochée. Les filtres alimentant cette

zone doivent être vérifiés régulièrement pour ne pas prendre le moindre risque. Un contrôle mensuel est souhaitable, trimestriel acceptable.

**Classe C :** zone en classe 7 (ISO) zone proche d'un flux de production, zone de fabrication pour produits moyennement à peu sensibles.

Même si les contraintes ne sont pas aussi sévères que pour une classe B, l'évolution de la qualité de l'air ambiant est très révélatrice des dérives : encrassement des filtres de soufflage, usure des machines, oxydation de certaines pièces, problèmes de nettoyage, etc. le contrôle de telles zones doit être mensuel à semi- annuel, en fonction de la sensibilité des produits manipulés.

**Classe D :** zone en classe 8 (ISO), SAS d'accès aux zones propres, zone de stockage propre, zone de fabrication pour produits peu sensibles.

Par définition, les activités développées dans de telles zones ne sont pas sensibles. Ce sont les zones d'accès ou de stockage. Mais les produits comme les intervenants transitent par ces zones et, le risque de transfert de la contamination vers les parties sensibles existe. Peu sensible ne signifie pas sans risque. Une périodicité trimestrielle à annuelle est envisageable

### 2.3 Contrôles bactériologiques :

Les remarques faites pour les contrôles particuliers valent pour les contrôles bactériologiques. De fait, la surveillance bactériologique est, dans le cas qui nous intéresse, le penchant naturel de la surveillance particulière.

Là encore, les périodicités de surveillance suggérées ici sont des valeurs limites correspondant à la majorité des cas observées chez les utilisateurs de zones propres. Elles ne concernent pas spécifiquement l'industrie pharmaceutique qui doit se référer aux impératifs fixés par les BPF.

**Classe A :** flux laminaire classe 5(ISO), production.

Le contrôle de la qualité bactériologique de l'air soufflé doit être fait par système à impaction. La simple boîte de pétri déposée dans le flux d'air n'a pas d'efficacité dans ce cas précis. Un contrôle semi mensuel est souhaitable, trimestriel en extrême limite.

**Classe B :** zone en classe 5(ISO), flux turbulent. Le contrôle le plus fiable sera réalisé par impaction. Un contrôle semi mensuel est souhaitable, tri mensuel acceptable.

**Classe C :** zone en classe 7(ISO), zone proche d'un flux de production, une zone de fabrication pour produits moyennement à peu sensibles.

Le contrôle sera préférablement effectué par impaction. L'utilisation de boîtes de pétri posées en des points précis est envisageable mais, le rapport contaminant/ volume d'air ne peut être déterminé. Le contrôle de telles zones doit être mensuel à trimestriel, en fonction de la sensibilité des produits manipulés.

**Classe D :** Zone en classe 8(ISO), sas d'accès aux zones propres, zone de stockage propre, zone de fabrication pour produits peu sensibles.

Par définition les activités développées dans de telles zones ne sont pas sensibles. Le risque de transfert de la contamination vers les parties sensibles existe. Contrôle par impaction ou par boîte de pétri posée. Une périodicité trimestrielle à semi annuelle est envisageable.

#### 2.4 Contrôle aéraulique :

Ceux-ci concernent le fonctionnement des centrales de climatisation, le débit en air dans la zone, la vitesse de soufflage des filtres des flux laminaires, etc.

Les mesures de débit sont à réaliser à chaque campagne de mesures particulières de façon périodique. Les salles propres doivent présenter des différences de pression de zone à zone. Suivant le type de protection que l'on recherche, la toxicité éventuelle des produits manipulés, les gradients de pression sont positifs ou négatifs. Un simple tableau muni de manomètres (à colonne d'eau, analogiques ou digitaux) permet de surveiller au jour le jour le fonctionnement des centrales. [21]

## 2.5 Monitorings des ZAC des SMP de SAIDAL Gué de Constantine

### 2.5.1 Monitoring microbiologique des ZAC

Ce monitoring a pour objet le contrôle microbiologique des zones à atmosphère contrôlée afin d'évaluer le degré de contamination microbienne. Ce test est effectué selon les 3 méthodes suivantes ;

#### 2.5.1.1 Contrôle microbiologique de l'air

##### **A. Par exposition des boîtes (ANNEXE N° 1)**

La réalisation de cet essai aux différentes points critiques de la salle blanche, a donné les valeurs indiquées dans le tableau(tab.15) suivant :

**Tableau 15 : Résultats obtenus après exposition des boîtes de pétri**

Lieu de pvt	No. de personne presente	T°. du local	T°. du milieu nutritif	Heure du pvt	Durée de pvt	No. Total de colonie/boite	Limites recommandées en boîtes de petri 90mm ufc/4 heures
M <sub>1</sub>	-	-	N. Agar	09H30	04 heures	02	<1
M <sub>2</sub>	-	-	N. Agar	09H30	04 heures	00	<1
M <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	<1
M <sub>4</sub>	-	-	N. Agar	09H30	04 heures	00	<1
R <sub>1</sub>	07	-	N. Agar	09H30	04 heures	33	<50
R <sub>2</sub>	07	-	N. Agar	09H30	04 heures	17	<50
R <sub>3</sub>	07	-	N. Agar	09H30	04 heures	26	<50
R <sub>4</sub>	07	-	N. Agar	09H30	04 heures	12	<50
C <sub>1</sub>	01	-	N. Agar	09H30	04 heures	03	<50
C <sub>2</sub>	01	-	N. Agar	09H30	04 heures	02	<50
C <sub>3</sub>	01	-	N. Agar	09H30	04 heures	01	<50
C <sub>4</sub>	01	-	N. Agar	09H30	04 heures	00	<50
P <sub>1</sub>	02	-	N. Agar	09H30	04 heures	03	<100
P <sub>2</sub>	02	-	N. Agar	09H30	04 heures	03	<100

## **Discussion :**

### ➤ *Machines clear-flex du côté B :*

- Il y avait un léger dépassement de nombre de colonies par rapport à la norme ce qui a nécessité un nettoyage extraordinaire de l'atelier SMP qui en situation normale se fait chaque weekend. Il y a aussi la sanitisation qui se fait avant chaque nouveau lot
- Le nombre de colonies obtenues à partir de la position M2 et M4 est conforme
- **M<sub>3</sub>** : Pas de boîte de pétri exposé dans cette position.

### ➤ *Salle de remplissage :*

- Le nombre total des colonies trouvés sur les positions R1, R2, R3 et R4 était conforme

### ➤ *Salle des cuves :*

- Le nombre total des colonies trouvées sur les positions C1, C2, C3 et C4 était conforme.

### ➤ *Salle de pesée :*

- Le nombre total des colonies comptées sur les positions P1 et P2 était conforme.

**Conclusion 1 :** D'après les résultats trouvés, toutes les positions montrées une conformité sauf position M<sub>1</sub> avec un léger dépassement supérieur à la limite recommandée. Cependant, un nettoyage extraordinaire est conseillé sur toutes les positions qui ne sont pas conformes afin de s'assurer une conformité continue.

## **B. Par aspiration d'air (ANNEXE N°3)**

Nous n'avons pas les moyens de réaliser le monitoring par cette méthode.

### 2.5.1.2 Contrôle microbiologique des surfaces

#### A. Par écouvillonnage (méthode indirecte) (ANNEXE N° 5)

Elle est appliquée pour les zones difficilement accessibles (tuyaux, coins, joints), pour les petites surfaces et les surfaces irrégulières. Suite à la réalisation de cette technique, nous avons obtenu les résultats présentés dans le tableau(tab.16) suivant :

**Tableau 16 : Résultats obtenus après contrôle microbiologique des surfaces par écouvillonnage**

Classe	Lieu de pvt	Heure de pvt	Type de milieu de culture	Germs recherchés				
				Flore aérobie totale		E.coli	S.aureus	P.aeruginosa
				Normes	Résultats			
100	Bec <sub>1</sub>	11 :00	Nutrient Agar	<1	00	Abs	Abs	Abs
100	Bec <sub>2</sub>	11 :00	Nutrient Agar	<1	00	Abs	Abs	Abs
100	Bec <sub>3</sub>	11 :00	Nutrient Agar	<1	-	-	-	-
100	Bec <sub>4</sub>	11 :00	Nutrient Agar	<1	00	Abs	Abs	Abs
100 machine cote A en face Bec doseur	M <sub>1</sub>	11 :00	Nutrient Agar	<1	00	Abs	Abs	Abs
	M <sub>2</sub>	11 :00	Nutrient Agar	<1	00	Abs	Abs	Abs
	M <sub>3</sub>	11 :00	Nutrient Agar	<1	-	-	-	-
	M <sub>4</sub>	11 :00	Nutrient Agar	<1	00	Abs	Abs	Abs
100 Machine cote B rouleau lavage film	M <sub>1</sub>	11 :00	Nutrient Agar	<1	00	Abs	Abs	Abs
	M <sub>2</sub>	11 :00	Nutrient Agar	<1	00	Abs	Abs	Abs
	M <sub>3</sub>	11 :00	Nutrient Agar	<1	-	-	-	-
	M <sub>4</sub>	11 :00	Nutrient Agar	<1	00	Abs	Abs	Abs
10 000	R <sub>1</sub> :THERA1	11 :00	Nutrient Agar	<25	01	Abs	Abs	Abs
	R <sub>2</sub> :THERA2	11 :00	Nutrient Agar	<25	-	Abs	Abs	Abs
	R <sub>3</sub> :THERA3	11 :00	Nutrient Agar	<25	-	-	-	-
	R <sub>4</sub> :THERA4	11 :00	Nutrient Agar	<25	02	Abs	Abs	Abs
	R <sub>5</sub> : TAPIS1	11 :00	Nutrient Agar	<25	26	Abs	Abs	Abs
	R <sub>6</sub> : TAPIS2	11 :00	Nutrient Agar	<25	17	Abs	Abs	Abs
	R <sub>7</sub> : TAPIS3	11 :00	Nutrient Agar	<25	-			
	R <sub>8</sub> : TAPIS4	11 :00	Nutrient Agar	<25	28	Abs	Abs	Abs
	R <sub>9</sub> : MUR	11 :00	Nutrient Agar	<25	01	Abs	Abs	Abs
C <sub>1</sub> : COUVERCULE	11 :00	Nutrient Agar	<25	01	Abs	Abs	Abs	

	C <sub>2</sub> : MUR COUVERCULE	11 :00	Nutrient Agar	<25	00	Abs	Abs	Abs
	C <sub>3</sub> : MUR	11 :00	Nutrient Agar	<25	00	Abs	Abs	Abs
100 000	P <sub>1</sub> : MUR	11 :00	Nutrient Agar	<50	00	Abs	Abs	Abs
	P <sub>2</sub> : BALANCE	11 :00	Nutrient Agar	<50	00	Abs	Abs	Abs

## **Discussion**

### ***Zone de classe 100 :***

- Les résultats de tous les points de prélèvement de cette ZAC étaient conformes pour la flore aérobie totale.
- Absence des germes pathogènes : Escherichia coli, Staphylococcus aureus et Pseudomonas aeruginosa.

### ***Zone de classe 10 000 :***

- Les résultats à partir des positions R1, R3 et R4 étaient conformes pour la flore aérobie totale.
- Les résultats des points R5 et R8 avaient dépassé légèrement leurs valeurs normales.
- Les résultats de R9, C1 et C3 étaient conformes.

***Zone de classe 100 000 :*** Les résultats trouvés à la position P1 et P2 étaient conformes.

***Conclusion 2 :*** En cas de dépassement des normes, il y aura un arrêt de la fabrication suivi d'un nettoyage extraordinaire des zones affectées c'est-à-dire un nettoyage adéquat des surfaces (ANNEXE N° 7). En plus, une surveillance des lots fabriqués dans cette période est imposée.

**B. Par gélose de contact (ANNEXE N° 6) :** Cette méthode n'est plus utilisée dans l'unité de Gué de Constantine, mais elle est toujours utilisée dans les autres usines.

### 2.5.1.3 Contrôle microbiologique du personnel par empreinte gélosée

Ce contrôle est effectué sur le personnel de la salle propre (ANNEXE N° 8)

D'après la réalisation de cette méthode, on a trouvé des résultats présentés dans le tableau (tab.17) suivant :

**Tableau 17 : Résultats obtenus après contrôle microbiologique du personnel par empreinte gélosée.**

Classe 10 000	Lieu de pvt	Heure de pvt	Type de milieu de culture	Germe recherché				
				Flore aérobie totale		E.coli	S.aureus	P.aeruginosa
				Normes	Résultats			
Empreinte des machinists	1	11 :00	Nutrient Agar	<1	02	Abs	Abs	Abs
	2	11 :00	Nutrient Agar	<1	01	Abs	Abs	Abs
	3	-	-	<1	-	-	-	-
	4	11 :00	Nutrient Agar	<1	00	Abs	Abs	Abs

### **Discussion :**

- La contamination par la flore aérobie totale trouvée aux positions 1 et 2 était légèrement supérieurs aux normes préconisées
- Aucun germe pathogène n'était trouvé.

**Conclusion 3 :** Il est recommandé que des machinistes changent de gants chaque une heure.

### 2.5.2 Monitoring particulière de l'air ambiant des ZAC

Ce mode opératoire a pour but de vérifier le respect des limites des classes (A : 100, C :10 000, D :100 000) limites établies par des GMP 1977 : Classification des différentes qualités d'air requises pour la fabrication des produits stériles. (ANNEXE N° 9)

**NOTE :** On n'a pas réalisé le monitoring particulière car la machine utilisée était en panne pendant la période de notre stage.

### 2.5.3 Monitorings dans le local de pesée

Le tableau suivant (tab.18) représente une Comparaison entre l’ambiance climatique préconisée et celle observée dans la salle de pesée de SAIDAL Gué de Constantine :

**Tableau 18 : Comparaison entre l’ambiance climatique préconisée de la salle de pesée et celle observée à Saidal Gué de Constantine**

<b>Paramètres</b>	<b>Ambiance Climatique Préconisée par les BPF</b>	<b>Ambiance observée à Gué de Constantine</b>
<b>Classe d’air</b>	Classe C ou D	<i>Classe D</i>
<b>Humidité</b>	25 - 60% $\pm$ 5 selon le produit fabriqué	<i>60-65%</i>
<b>Température</b>	20°C $\pm$ 2	<i>15-20°C</i>
<b>Pression</b>	+20 Pa	<i>25,5 Pa</i>
<b>Diffusion de l’air</b>	Flux turbulent	<i>Flux turbulent</i>
<b>Vitesse de diffusion</b>	0.25m/s max.	<i>N/A</i>

#### Discussion :

- Les paramètres observés étaient conformes.
- Le paramètre marqué N/A n’a pas été observé

#### 2.5.4 Monitorings dans le local de préparation

Le tableau ci-dessous (tab.19) représente les résultats qu'on a observé dans la salle de préparation :

**Tableau 19 : Comparaison entre l'ambiance climatique préconisée de la salle de préparation et celle observée à Saidal Gué de Constantine**

<b>Paramètres</b>	<b>Ambiance Climatique Préconisée par les BPF Européennes</b>	<b>Ambiance observée à Gué de Constantine</b>
<b>Classe d'air</b>	Classe C	<i>Classe C</i>
<b>Humidité</b>	25 - 60% $\pm$ 5 selon le produit fabriqué	<i>60-65%</i>
<b>Température</b>	20°C $\pm$ 2	<i>15-20°C</i>
<b>Pression</b>	+20 Pa par rapport l'extérieure	<i>27 Pa</i>
<b>Diffusion de l'air</b>	Par mélange	<i>Flux turbulent</i>
<b>Vitesse de diffusion</b>	0.25m/s à 0,3 m\s	<i>N/A</i>
<b>Taux de renouvellement de l'air</b>	20 renouvellements. /h	<i>N/A</i>

#### **Discussion :**

- Tous les paramètres observés étaient conformes.
- Les paramètres marqués N/A n'ont pas été observés

### 2.5.5 Monitorings dans le local de soutirage

D'après les résultats observés dans ce local, on a le tableau suivant (tab.20) :

**Tableau 20 : Comparaison entre l'ambiance climatique préconisée de la salle de soutirage et celle observée à Saidal Gué de Constantine.**

<b>Paramètres</b>	<b>Ambiance Climatique Préconisée par les BPF Européennes</b>	<b>Ambiance observée à Gué de Constantine</b>
<b>Classe d'air</b>	Classe A dans l'environnement de classe B	<i>Classe A et B dans la machine et classe C de la salle</i>
<b>Humidité</b>	40- 60% $\pm 5$ selon le produit fabriqué	52-85%
<b>Température</b>	20°C $\pm 2$	19-22°C
<b>Pression</b>	+20 Pa par rapport au local adjacent	27 Pa
<b>Diffusion de l'air</b>	Produits : flux laminaire verticale Environnement : flux turbulent	<i>Classe A : laminaire Classe C : flux turbulent</i>
<b>Vitesse de diffusion</b>	0.45m/s sous le flux laminaire	N/A

#### Discussion :

- Tous les paramètres observés étaient conformes avec constatation de quelques pics de température suite à un dysfonctionnement de la CTA, ce qui a induit un arrêt de la production jusqu'à levée de l'anomalie
- Le paramètre marqué N/A n'a pas été observé

### 2.5.6 Monitorings dans la salle d'étiquetage, de Contrôlé et d'empaquetage

Le tableau suivant (tab.21) représente les paramètres observés dans la salle d'étiquetage, contrôle et empaquetage :

**Tableau 21 : Comparaison entre l'ambiance climatique préconisée de la salle d'étiquetage, contrôle et empaquetage et celle observée à SAIDAL Gué de Constantine**

<b>Paramètres</b>	<b>Ambiance préconisée par les BPF européennes</b>	<b>Ambiance observée à Gué de Constantine</b>
<b>Classe d'air</b>	Classe D	-Aucune observée
<b>Humidité</b>	40 - 60%	-Aucune observée
<b>Température</b>	20°C ±2	-Aucune observée
<b>Pression</b>	+20 Pa par rapport au local adjacent	-Aucune observée
<b>Diffusion de l'air</b>	Par mélange	-Aucune observée
<b>Vitesse de diffusion</b>	0.25m/s max	-Aucune observée
<b>Taux de renouvellement de l'air</b>	10 renouv. /h min.	-Aucune observée

**Discussion** : L'observance de ces paramètres dans cette salle n'est pas strictement préconisée dans les normes Algériennes, donc conformité aux normes nationales (Voir : *Arrêtés n°57/ Juillet 1995*)

### 2.5.7 Évaluation de la qualification du personnel des ZAC

Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée doit être réduit au minimum ; ceci est particulièrement important lors des fabrications aseptiques. Les inspections et les contrôles doivent s'effectuer de l'extérieur des zones.

Toutes les personnes employées dans ces zones doivent recevoir une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles. Cette formation doit comporter des modules relatifs à l'hygiène et aux éléments de base en microbiologie. Quand du personnel extérieur qui n'a pas bénéficié d'une telle formation est amenée à pénétrer dans ces locaux, il convient d'assurer leur information et leur supervision.

Les autres contrôles concernant l'hygiène du personnel, l'actions à entreprendre vis-à-vis des opérateurs, les matériaux et la qualité des vêtements à porter dans les zones d'atmosphère contrôlée sont décrits dans **I'ANNEXE 4**

Le tableau suivant (tab.22) est une estimation du degré de maîtrise du personnel opérant dans les ZAC

**Tableau 22 : Évaluation du niveau de maîtrise de la qualification du personnel**

Items de la norme	Conformité
Limitation des effectifs	-
Inspections des ZAC de l'extérieur	+
Formation continue	-
Supervision des visiteurs	+
l'hygiène du personnel	+
Règles d'habillement	+

### 2.5.8 Évaluation du flux des matières dans les ZAC

D'après les normes BPF de OMS et européenne, les tapis roulants ne peuvent franchir les parois entre une zone de classe A ou B et une zone de classe inférieure, sauf dans le cas où le tapis roulant lui-même est continuellement stérilisé.

Le matériel, les appareils et les installations techniques doivent être conçus et installés afin de permettre que les interventions, l'entretien et les réparations puissent être effectués de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée. Si une stérilisation s'impose, celle-ci doit être effectuée écha après la remise en état.

Les installations de traitement et de distribution de l'eau doivent être conçues, construites et entretenues en vue d'assurer de façon fiable une production d'eau de qualité appropriée.

L'eau destinée aux Préparations injectables doit être produite, stockée et distribuée de façon à inhiber la croissance de micro-organismes.

L'ensemble du matériel, tels que les stérilisateur, les systèmes de conditionnement et de filtration de l'air, les filtres évents et les filtres à gaz, les systèmes de traitement, de production, de stockage et de distribution de l'eau, doit être validé et entretenu de façon planifiée. Leur remise en service doit être approuvée

Le tableau suivant(tab.23) est une évaluation du degré de maîtrise du flux des matières dans les ZAC

**Tableau 23 : Évaluation du degré de maîtrise du flux des matières**

Items de la norme	Conformité
Position des tapis roulants	+
Matériel, appareils et installations techniques	+
Eau destinée aux EPPI	+
Validation d'ensemble de matériel	+
Installation de distribution et traitement d'eau	+
Autorisation de remise en service de Matériel	+

## 2.6 Monitorings dans les locaux de fabrication des formes non stériles

### 2.6.1 Monitorings dans le local de fabrication des formes sèches

Le tableau ci-dessous (tab.24) montre les résultats observés dans le local de fabrication des formes sèches par rapport aux normes préconisées :

**Tableau 24 : Comparaison entre l'ambiance climatique préconisée dans les salles de production des formes sèches par BPF et celle observée à Saidal Gué de Constantine**

Paramètres	Ambiance Climatique Préconisée par les BPF européennes	Ambiance observée à Gué de Constantine
Classe d'air	Classe D	-Aucune observée
Humidité	25 - 60% $\pm 5$ selon le produit fabriqué	-Aucune observée
Température	20°C $\pm 2$	-Aucune observée
Pression	+20 Pa par rapport l'extérieure	-Aucune observée
Diffusion de l'air	Par mélange	-Aucune observée
Vitesse de diffusion	0.25m/s à 0,30 m/s max	-Aucune observée
Taux de renouvellement de l'air	20 renouvellement /h min.	-Aucune observée

Discussion : L'observance de ces paramètres dans la salle de fabrication des formes sèches n'est pas strictement préconisée selon les normes Algériennes, donc conformité aux normes nationales. (Voir : Arrêtés n°57/ Juillet 1995).

### 2.6.2 Monitorings dans le local de fabrication des suppositoires

D'après le monitoring dans ce local, on a réalisé les résultats rédigés dans le tableau (tab.25) suivant :

**Tableau 25 : Comparaison entre l'ambiance climatique préconisée de la salle de production des suppositoires et celle observée à Sidal Gué de Constantine**

<b>Paramètres</b>	<b>Ambiance Climatique Préconisée par les BPF européennes</b>	<b>Ambiance observée à Gué de Constantine</b>
<b>Classe d'air</b>	Classe D	-Aucune observée
<b>Humidité</b>	25 - 60% ±5%	-Aucune observée
<b>Température</b>	20°C ±2	-Aucune observée
<b>Pression</b>	+20 Pa par rapport au local adjacent	-Aucune observée
<b>Diffusion de l'air</b>	Par mélange	-Aucune observée
<b>Vitesse de diffusion</b>	0.25m/s à 0.30m/s max	-Aucune observée
<b>Taux de renouvellement de l'air</b>	20 renouvel. / h min.	-Aucune observée

Discussion : L'observance de ces paramètres dans la salle de fabrication des suppositoires n'est pas strictement préconisée selon les normes Algériennes, donc conformité aux normes nationales. (Voir : Arrêtés n°57/ Juillet 1995)

### 2.6.3 Monitorings dans le local de fabrication des ampoules

Les ampoules buvables sont des produits destinés à être administrés par voie orale et donc les exigences d'environnement de leur fabrication ne sont pas strictes comme pour les produits injectables. Afin de renforcer la propreté de la salle de fabrication, on peut suivre certains critères pour prolonger la durée de conservation de ces produits.

Le tableau (tab.26) suivant montre les paramètres contrôlés dans la salle de fabrication des ampoules :

**Tableau 26 : Comparaison entre l'ambiance climatique préconisée de la salle de fabrication des ampoules buvable et celle observée à Sidal Gué de Constantine.**

<b>Paramètres</b>	<b>Ambiance Climatique Préconisée par les BPF européennes</b>	<b>Ambiance observée à Gué de Constantine</b>
<b>Classe d'air</b>	Classe C ou D	-Aucune observée
<b>Humidité</b>	25 - 60% $\pm$ 5%	-Aucune observée
<b>Température</b>	20°C $\pm$ 2	-Aucune observée
<b>Pression</b>	+20 Pa par rapport au local adjacent	-Aucune observée
<b>Diffusion de l'air</b>	Flux turbulent	-Aucune observée
<b>Vitesse de diffusion</b>	0.25m/s max	-Aucune observée
<b>Taux de renouvellement de l'air</b>	20 renouvel. /h min.	-Aucune observée

Discussion : L'observance de ces paramètres dans la salle de fabrication des ampoules buvables n'est pas strictement préconisée selon les normes Algériennes, donc conformité aux normes nationales. (Voir : *Arrêtés n°57 / Juillet 1995*)

## 2.7 Normes de Monitorings des locaux à Saidal Gué de Constantine

Le tableau suivant (tab.27) définit un extrait d'équivalence des normes internationales de référence observés à Saidal ;

**Tableau 27 : Équivalence des normes internationales de référence à SAIDAL Gué de Constantine**

Nbre de particules $\geq 0,5\mu\text{m}/\text{m}^3$ (environ)	US FS 209 E 1992		EN ISO 14644-1 1999	France AFNOR NFX.44.101 1981	Union Européenne, Industrie pharma : BPF 1997	Nbre de particules $\geq 0,1\mu\text{m}/\text{m}^3$ (environ)
	M 3.5	100	ISO 5	4.000	A et B	
3.530	M 3.5	100	ISO 5	4.000	A et B	100.000
353.000	M 5.5	10.000	ISO 7	400.000	B et C	
3.530.000	M 6.5	100.000	ISO 8	4.000.000	C et D	

### Discussion

- Les normes principalement appliquées en cours de la fabrication pharmaceutique à SAIDAL, sont les normes de BPF Européenne
- Les autres normes ne sont pas appliquées dans la fabrication mais sont les normes de référence internationale
- D'après les normes BPF européenne :
  - Le nombre de particules de classe A est égal à celui de la classe B «au repos »
  - Le nombre de particules de classe B « en activité » est égal à celui de classe C « au repos »
  - Le nombre de particules de classe C « en activité » est égal à celui de classe D « au repos »

### 3-CONCLUSION

Notre travail nous a permis de connaître notamment, les différentes technologies et méthodes pour le traitement de l'air afin de maîtriser sa contamination particulaire en général et microbiologique particulièrement en industrie pharmaceutique.

En effet, d'une part, nous avons recensé les différentes modalités de contamination de l'air et les paramètres à maîtriser afin d'assurer et de conserver la qualité microbiologique des médicaments. D'autre part, nous avons répertorié les différentes normes applicables pour le traitement de l'air, **ISO**, **AFNOR**, **FS 209E** notamment, les normes **BPF/GMP**. Ces dernières définissent quatre classes de ZAC pour la fabrication des médicaments obligatoirement stériles ou non stériles, c'est-à-dire : **A**, **B**, **C** et **D**. Ces classes définissent l'environnement optimal pour la fabrication de chaque catégorie de médicaments.

Par ailleurs, nous avons effectué une comparaison des **BPF/ GMP** de l'OMS avec les autres normes citées, ci-dessus, qui a montré les différences suivantes. D'une part, le nombre limite de particules aériennes autorisées se trouve dans un intervalle de taille de  $0.5\mu\text{m}$ - $5.0\mu\text{m}$  pour **BPF** et **AFNOR**. Alors que cet intervalle de taille, du nombre de particules limite autorisées par **ISO** et **FS 209E** se trouve entre  $0.1\mu\text{m}$ - $5.0\mu\text{m}$ . D'autre part, L'équivalence des normes **GMP** avec les autres normes étudiées est la suivante:

- Classe **A/ B** (BPF) correspond à la classe **5** (ISO) qui correspond à la classe **4.000** (AFNOR) et qui correspond à la classe **100/ M3.5** (FS 209E)
- Classe **C** (BPF) correspond à la classe **7** (ISO) qui correspond à la classe **400.000** (AFNOR) et qui correspond à la classe **10.000/ M5.5** (FS 209E)
- Classe **D** (BPF) correspond à la classe **8** (ISO) qui correspond à la classe **4.000.000** (AFNOR) qui correspond à la classe **100.000/ M6.5**(FS 209E)

En outre, la deuxième partie de notre travail qui consistait en l'évaluation du degré de conformité de l'unité SAIDAL Gué de Constantine aux précautions recommandées pour sécuriser l'atmosphère de production des médicaments stériles et non stériles a montré les résultats suivants : tous les contrôles concernant l'air et surtout les contrôles microbiologiques étaient conformes sauf dans les cas suivants : le contrôle des surfaces aux positions R5 et R8 (tab.16) et le contrôle microbiologique de l'air par exposition des boîtes de pétri à la position M1 (tab.15) ainsi que la non-conformité du paramètre température observé dans la salle de soutirage (tab.20)

Des actions correctives ont été menées par le fabricant à savoir, nettoyage des endroits affectés et l'ajustement de la température jusqu'à la valeur normale. Le contrôle de la charge particulaire n'a malheureusement pas pu être effectué pour cause de panne de l'instrument de mesure. La qualification du personnel a besoin d'être améliorée par la mise en place de la formation continue. Quant à la procédure de nettoyage des ZAC, nous n'avons pas eu l'autorisation de la suivre. Nous recommandons, pour une mise en conformité avec les BPF, de mettre en place, notamment des procédures de maintenance préventive pour les équipements de la CTA.

En outre, concernant les ateliers de fabrication des médicaments non stériles aucune ZAC n'est mise en place à l'usine SAIDAL Gué de Constantine., car non exigée par les BPF Algériennes qui datent de 1995. Nous recommandons une mise en conformité avec les BPF internationales pour la fabrication des médicaments non stériles qui exigent une ZAC de classe D pour la fabrication des médicaments non obligatoirement stériles.

## BIBLIOGRAPHIE

[1] Institut International de Recherche Anti Contrefaçon de Médicaments (IRACM) :  
<http://www.iracm.com/falsification/definition/>: consulté le 06 Juin 2017

[2] MOULIN M., COQUIREL A., 2002, Pharmacologie connaissance et pratique, Masson, Paris, Page 11 à 37.

[3] Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de Santé : « **la Décision du 29 décembre 2015 relative aux BPF, République Française** », publié février 2016, page 6 à 7 et 176 à 178

[4] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Pollution\\_de\\_l%27air](https://fr.wikipedia.org/wiki/Pollution_de_l%27air) consulté le 18 Mars 2017

[5] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Salle\\_blanche](https://fr.wikipedia.org/wiki/Salle_blanche) consulté le 11 avril 2017

[6] Technique de l'ingénieur : Qualité et Sécurité au laboratoire SL1 **juin 2006 N°64976 p3355**

[7] <http://aspec.fr/normes/maitrise-de-la-contamination> consulté le 13 avril 2017

[8] DOMNICK HUNTER P. [www.parker.com/dhfns](http://www.parker.com/dhfns) Air comprimé de haute qualité de l'industrie agro-alimentaire pdf page 5-10

[9] P. WEHRLE ; PHARMACIE GALÉNIQUE : formulation et technologie pharmaceutique **2<sup>ème</sup> Edition mai 2012 MALOIN : page 11**

[10] F. MYLEN : Thèse du diplôme d'état de docteur en pharmacie : Maitrise de la contamination dans un isolateur de répartition aseptique, expérience menée lors de la quantification initiale d'un nouvel équipement ajouté au sein d'un isolateur de répartition. **Année 2013, N°063. (79 pages)**

[11] <http://www.slideshare.net/kamiliadjoutvill/controle-microbiologique-des-medicaments>

**Juin 26 2015**

[12] THIBAUT C. et EMMANUEL J. Pharmacologie et thérapeutiques  
<http://www.decitre.fr/media/pdf/feuilleter/9/7/8/2/2/9/4/7/9782294738265.pdf> : Voies d'administration des médicaments 2<sup>ème</sup> Edition 2015 Elsevier Masson page 19-27

[13] A. Le Hir, J.C. CHAUMEIL, D. BROSSARD. Pharmacie galénique : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9<sup>e</sup> Edition. ; page 193-229 et 288-289.

[14] BENATTIA F.K : Thèse ; « La Qualité Microbiologique des médicaments » l'Université de ABOU BEKR BELKAID -Tlemcen Algérie 2012 ; page 49.

[15] **La Pharmacopée Européenne 6.0, chapitre 5.1.4: Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques ; page 567-569**

[16] **D. WOUESSI DJEWE « Formes galéniques administrées par voies parentérales », Université Joseph Fourier de Grenoble France, année 2011/2012**

[17] **BPF Français, 03/12/2007 ; Chapitre 6 : Préparation de médicaments stériles ; page 47 à 48**

[18] **CHAMPE C. P., HARVEY A. R et MYCEK J. M, 2000, Pharmacology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2eme Edition, P 04-16.**

[19] **DENINE R. « Cours de pharmacie galénique » ; 2eme réimpression 09-2013 ; Edition : 3.03.4968 : page 65, 73 et 80-81**

[20] **S. DJERMOUNE Cour de pharmacie galénique « Stérilisation » ; 3<sup>ème</sup> année pharmacie année 2013/2014, Université de BLIDA**

[21] **Conseil supérieur d'Hygiène, N° 7848, Belgique : Recommandations en matière de stérilisation, 1993 ; révision Mai 2006**

[22] **Matériaux et systèmes d'emballages pour les dispositifs médicaux devant être stérilisés, 1999, - Partie 6 : NBN EN 868-6: Edition de 17-07-2009**

[23] **MATHIEU S., DEL CERRO C., NOTIS M. H, 1996, Gérer et assurer la qualité, AFNOR, 6<sup>e</sup> édition, Page 703.**

[24] **P. ODOU, Cours Stérilisation/Version 1, Septembre 2009, réalisé avec SCENARI ; Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Institut de Pharmacie : [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009\\_Lille\\_Odou\\_Sterilisation/co/Cours2\\_4.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Lille_Odou_Sterilisation/co/Cours2_4.html) } : consulté le 25 mars 2017**

[25] **I. ROSSETTO PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE ; EDITIONS mai 1998, page 42-56**

[26] Normes ISO 14644:1999: Cleanrooms and associated controlled environments

[27] Normes ISO 14644-2 ; 1<sup>er</sup> Edition : 15-09-2000

[28] Normes ISO 14644-3, 1<sup>er</sup> Edition : 15-12-2005

[29] **F. Sadeghipour: Cours : Fabrication aseptique : Exigences techniques et application pratique, Université de GENEVE ; 10 avril 2014 Page 15-30**

[30] **ER2i ingénierie : Conception des installations et équipements pour salles propres (pdf) ; page 8,10 et 57**

---

# ANNEXES

---

## **ANNEXE 1 : Contrôle microbiologique par exposition des boîtes de pétri**

Cette méthode est utilisée dans le cas où l'appareil [SAS Super 100] est en panne.

Le contrôle microbiologique de l'air ambiant est réalisé par la méthode d'exposition de boîtes de pétri avec un milieu de culture approprié

**Fréquence** : une fois par semaine

### **Appareillage et matériel :**

- Boîtes de pétri à usage unique stérile de 90mm de diamètre
- Milieu gélosé Nutrient Agar
- Étuve d'incubation à 35° C
- Ruban adhésif, ciseaux

### **Échantillonnage :**

- **Salle de remplissage** : exposer les boîtes gélosées ouvertes avec leurs couvercles aux positions indiquées sur le plan ; R1-R2-R3-R4
- **Machines clear-flex** : du côté B ; M1-M2-M3-M4
- **Salle des cuves** : sur le plan ; C1-C2-C3-C4
- **Salles de pesée** : aux positions indiquées sur le plan P1-P2

### **Exécution du test**

- Exposer les boîtes de pétri contenant la gélose appropriée ouverte, pendant une durée de 4 heures à une hauteur de 1,5 m du sol.
- Incuber les boîtes à 30-35°C pendant 48 heures.  
NB : Il est important de relever les températures de chaque zone durant la durée d'exposition et de noter le nombre de personnes présentes

### **Lecture et enregistrement des résultats :**

Compter les colonies développées dans chaque boîte de pétri après la durée d'incubation et enregistrer les résultats

## **ANNEXE 2** : La composition des milieux de cultures de contrôle microbiologique de l'air à Saida (Gué de Constantine)

### **Bouillon de Sabourand à 2% Glucose** (pour des champignons et levures pathogènes et non pathogènes)

- Peptone de viande 5,0 g
- Peptone de caséine 5,0 g
- Glucose 20,0 g
- PH  $5,6 \pm 0,1$

### **Milieu gélosé au cétrimide** (pour *Pseudomonas aeruginosa*)

- Peptone de gélatine 20,0 g
- Bromure de tétradonium (cétrimide) 3,0 g
- Sulfate de potassium 10,0 g
- Chlorure de magnésium 1,4 g
- Agar agar 13,0 g
- Glycérol 10 ml
- Ph  $7,2 \pm 0,2$

### **Milieu gélosé de Mac Conkey** (pour *Escherichia coli*)

- Peptones de viande 3,0 g
- Peptone de caséine 17,0 g
- Lactose 10,0 g
- Chlorure de sodium 5,0 g
- Mélange de sels biliaires 1,5 g
- Agar agar 13,5 g
- Rouge neutre 30,0 mg
- Violet cristallisé 1 mg
- PH  $7,0 \pm 0,1$

**Gélose au Vogel-Johnson (pour les Staphylocoques)**

- Peptone de caséine 10,0 g
- Extrait de levure 5,0 g
- Mannitol 10,0 g
- Phosphate dipotassique 5,0 g
- Chlorure de lithium 5,0 g
- Glycine 10,0 g
- Rouge de phénol 25,0 mg
- Agar agar 13,0 g
- Potassium de tellurite 0,2 g
- Ph  $7,2 \pm 0,2$

**Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja**

- Peptone de caséine 15,0 g
- Peptone de soja 5,0 g
- Chlorure de sodium 5,0 g
- Gélose 15,0 g
- ph 7,1

**Bouillon aux peptones de caséine et de soja (pour les levures et moisissures)**

- Peptone de caséine 17,0 g
- Peptone de soja 3,0 g
- Glucose 2,5 g
- Chlorure de sodium 5,0 g
- Phosphate dipotassique 2,5 g
- PH  $7,3 \pm 0,1$

**Bouillon au thioglycolate (pour clostridium)**

- Tryptone 15,0 g
- Extrait de levure 5,0 g

- Glucose 5,5g
- Chlorure de sodium 2,5g
- Thioglycolate de sodium 0,5g
- L-cystine 0,5g
- Résazurine 1mg
- Agar agar 0,75g

### **ANNEXE 3 : Contrôle microbiologique par aspiration de l'air**

Le contrôle microbiologique de l'air ambiant est réalisé par l'aspiration de l'air dans l'appareil « SAS super 100 » à travers une tête percée de petits trous ; le flux d'air contenant les germes, les colonies développées, après incubation indiquera le degré de contaminations des zones à atmosphère contrôlée.

**Fréquence :** Une fois par semaine.

#### **Appareillage et matériel :**

- Appareil compteur microbiologique de l'air SAS super 100.
- Boîte de pétri de 55 mm
- Milieu gélosé Nutrient Agar ou gélose caséine à l'hydrolysate de farine de soja.
- Étuve d'incubation à 32° C.
- Alcool à 70° ou désinfectant et coton hydrophile.

#### **Échantillonnage au niveau des zones critiques :**

- **Salle de remplissage :** positions R1, R2, R3 et R4.
- **Machines de remplissage :** Du côté B ; M1, M2, M3, M4.
- **Salle des cuves :** positions C1, C2, C3, C4.
- **Salle des pesées :** positions P1, P2.

#### **Lecture et enregistrement des résultats :**

Compter le nombre de colonies relevé sur la boîte qui est représenté par[r] sur la table de correction statique et relever le nombre le plus probable de micro-organismes aspiré [Pr] correspondant.

Appliquer la formule suivante pour calculer pour chaque zone contrôlée le nombre X de micro-organisme/ m<sup>3</sup> ou [nombre de micro-organisme/1000 litre]

$$\text{Nombre de micro-organisme/ m}^3 : [X] = \frac{P[r] \times 1000}{500}$$

Enregistrer les résultats après la durée d'incubation.

**N.B. :** Il est important de relever les températures de chaque zone durant la durée du prélèvement et de noter le nombre de personnes présentes.

## **ANNEXE 4 :** Les exigences de flux personnel aux zones d'atmosphère contrôlée

Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée doit être réduit au minimum ; ceci est particulièrement important lors des fabrications aseptiques. Les inspections et les contrôles doivent s'effectuer, dans la mesure du possible, de l'extérieur des zones.

Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et d'entretien) employées dans ces zones doivent recevoir une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles. Cette formation doit comporter des modules relatifs à l'hygiène et aux éléments de base en microbiologie. Quand du personnel extérieur qui n'a pas bénéficié d'une telle formation est amenée à pénétrer dans ces locaux (par exemple du personnel de sociétés d'entretien ou de construction), il convient d'assurer leur information et leur supervision.

Lorsque du personnel a participé à des opérations de fabrication faisant intervenir des substances provenant de tissus animaux ou de cultures de micro-organismes différents de ceux utilisés pour la fabrication en cours, il ne doit pas pénétrer dans les zones consacrées à la fabrication de produits stériles, qu'après avoir suivi des procédures d'entrée précises et rigoureuses.

Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Il doit être demandé aux membres du personnel participant à la fabrication de médicaments stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants en nombre ou de types anormaux. Des contrôles médicaux périodiques sont souhaitables en vue de rechercher ces

cas. Les actions à entreprendre vis-à-vis des opérateurs qui pourraient présenter un risque microbiologique excessif doivent être décidées par une personne compétente, désignée à cet effet.

Les montres, bracelets, le maquillage et les bijoux doivent être exclus des zones d'atmosphère contrôlée.

Le changement et le lavage des vêtements doivent être effectués selon une procédure écrite destinée à minimiser la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphère contrôlée ou l'apport de contaminants dans ces zones.

Les vêtements et leur qualité doivent être adaptés aux fabrications et aux classes des zones de travail. Ils doivent être portés de façon à protéger le produit des contaminations.

Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :

**Classe D** : les cheveux et le cas échéant, la barbe doit être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des couvre-chaussures adaptées doivent être portés.

Des mesures appropriées doivent être prises en vue d'éviter toute la contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.

**Classe C** : les cheveux et le cas échéant, la barbe et la moustache doivent être couverts.

Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou couvre-chaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit pas, pratiquement pas libérer ni fibres ni particules.

**Classe A / B** : une cagoule doit totalement enfermer les cheveux et le cas échéant, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ; un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes ; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés.

Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit pratiquement pas libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur.

Les vêtements personnels ne doivent pas être présents dans les vestiaires menant aux locaux de classe B et C. Un vêtement protecteur propre et stérile (stérilisé ou désinfecté efficacement) doit être fourni à chaque opérateur en zones de classe A / B, pendant de chaque séance de travail.

Les gants doivent être régulièrement désinfectés pendant les opérations ; les masques et les gants doivent être changés au moins à chaque séance de travail.

Les vêtements des zones d'atmosphère contrôlée doivent être nettoyés et manipulés de façon à ce qu'ils ne se chargent pas de contaminants qui pourraient être libérés ultérieurement.

Ces opérations doivent s'effectuer selon les procédures écrites. Il est souhaitable de disposer d'une installation de nettoyage réservée à ces vêtements. Certains traitements inadaptés peuvent endommager les fibres et accroître le risque de libérer des particules

## **ANNEXE 5 : *Contrôle microbiologique des surfaces par écouvillonnage***

Elle est appliquée pour les zones difficilement accessibles (tuyaux, coins, joints), pour les petites surfaces et les surfaces irrégulières.

**Fréquence :** Les surfaces doivent être contrôlées après chaque opération critique, nettoyage extraordinaire, désinfection, changement de formate et après, un arrêt.

**Appareillage et matériel :** Écouvillons stériles et humidifiés

**Échantillonnage :** La tableau suivant (tab.28) donne la liste des points critiques d'échantillonnage :

**Tableau 28 : La Liste des points critiques**

Zones	Points de prélèvements
Salle de remplissage	<ul style="list-style-type: none"><li>• Les THERA 450 sous vide</li><li>• Les tapis</li><li>• Sur le mur</li></ul>
Les machines	<ul style="list-style-type: none"><li>• Les becs des machines</li><li>• Dans les machines, coté A en face de bec, doseur, le côté B à côté du rouleau lavage film</li></ul>
Salle de préparation	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sur le couvercle des cuves de préparation</li><li>• Sur le mur</li></ul>
Salle de pesées	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sur le mur</li><li>• Sur la balance</li></ul>

### **Exécution de test :**

- Préciser la zone, le lieu, la date et l'heure du prélèvement.
- Noter les conditions du prélèvement (zone en activité ou non, traitement d'air en fonction ou non, avant ou après nettoyage ou désinfection)
- Délimiter une zone de 4 cm de cote.
- Humidifier 02 écouvillons l'un destiné pour le dénombrement, l'autre pour la recherche des germes pathogènes, à l'aide de (eau distillée stérile, sérum physiologique, bouillon nutritif plus neutralisant, thioglycolate pour clostridium),
- Passer les 02 écouvillons en stries parallèles rapprochées en les faisant tourner légèrement l'écouvillon mouillé. Répéter l'échantillonnage de la même zone par des stries perpendiculaires aux premières.
- Les écouvillons sont remis dans leur étui protecteur et transmis au laboratoire dans les meilleurs délais.

### **Pour le dénombrement :**

Avec le premier écouvillon, réaliser une dilution aux 10<sup>ème</sup> dans l'eau physiologique et ensemercer sur milieu gélose Nutrient Agar.

Incuber 72H à une température entre 30-35 °C

### **Pour les germes pathogènes**

- Avec le 2<sup>ème</sup> écouvillon, réaliser une subculture sur bouillon caséine soja, puis incuber pendant 04h à 37
- Repiquer sur milieux sélectif pour la recherche de staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa et Escherichia coli

NB : si le délai d'acheminement est supérieur à 4hr mettre à 0,4 mètre à +4°C

### **Lecture et enregistrement des résultats :**

Dénombrer le nombre total de colonies et enregistrer les résultats

## **ANNEXE 6 : Contrôle microbiologique des surfaces par gélose de contacte**

Le contrôle microbiologique des surfaces par cette méthode a pour objet de rechercher les germes et à dénombrer la flore microbienne totale pour une surface donnée. Elle est appliquée pour les surfaces planes lisses et sèches

**Fréquence** : Après chaque opération critique ; nettoyage extraordinaire, désinfection, changement de format et après un arrêt

### **Appareillage et matériel :**

- Gélose de contacte contenant des neutralisants [lécithine, polysorbate, thiosulfate de sodium, histidine]. Ces boites possèdent un ménisque de milieu de culture convexe et offrant une surface de contacte d'au moins 16 cm<sup>2</sup>
- Applicateur ou poids de 500g

### **Exécution du test :**

- Préciser la zone, le lieu, la date, la température et l'heure du prélèvement
- Noter les conditions du prélèvement [zone en activité ou non, traitement d'air en fonctionnement ou non, avant ou après nettoyage et/ou désinfection]
- La gélose est maintenue sous une pression de 500g pendant 10 secondes [à l'aide d'un applicateur ou d'un poids de 500g],
- Nettoyer la surface après avoir réalisé le prélèvement afin d'éliminer les traces de gélose résiduelles.
- Transmettre le prélèvement laboratoire dans les meilleurs délais,
- Incuber 72H à une température de 32° C et relever la présence ou l'absence de germe.

### **Lecture et enregistrement des résultats :**

Dénombrer le nombre total de colonies, et enregistrer les résultats

Identifier les germes trouvés

**ANNEXE 7:** Tableau 29: Exemples de modes de fonctionnement du système aéraulique [27]

TYPE SALLE BLANCHE	T°	H.R.	Classe ISO	TxB	ΔT	DIFFUSION	FILTRE
<b>INDUSTRIE</b>			<b>14644</b>	<b>V/H</b>	<b>S/A</b>		<b>TERMINAL</b>
<b>AGRO ALIMENTAIRE</b>							
• Ambiance	≤12	80%	ISO 6 à 8	20	5°	Turbulent	H13
• Produit sensible	≤ 6	≤80%	ISO 5	400 - 600	0°	Laminaire	H14
<b>MICRO-ÉLECTRONIQUE</b>							
CLASSE USUELLE							
ISO 8 ou 100.000	20/25	45%	ISO 8	20	8°	Turbulent	H10
ISO 7 ou 10.000	20/25	45%	ISO 7	30	5°	Turbulent	H13
ISO 6 ou 1.000	20/25	45%	ISO 6	40	5°	Turbulent	H14
ISO 5 ou 100	22	45%	ISO 5	400 - 600	2 - 3°	Laminaire	H14
ISO 4 ou 10	22	45%	ISO 4	400 - 600	2 - 3°	Laminaire	H15
ISO 3 ou 1	22	45%	ISO 3	400 - 600	2 - 3°	Laminaire	H16
<b>PHARMACEUTIQUE</b>							
BPF(1998)							
Classe A	22	45%	ISO 5	40 - 600	4°	Laminaire	H14
classe B	22	45%	ISO 5	Mini 40	5°	Turbulent	H14
classe C	22	45%	ISO 7	Mini 20	5°	Turbulent	H13
classe D	22	45%	ISO 8	Mini 20	8°	Turbulent	H13

**Produits de nettoyage dans les locaux de fabrication SMP à Sidal (Gué de Constantine)**

- Des surfaces internes : Eau distillée chaude à 85-90°C
- Des surfaces externes : Alcool 96°
- Sol et mur : Détergents et eau chaude
- L'air : Désinfection avec ANIOS DVA HPH

## **ANNEXE 8** : *Contrôle microbiologique du personnel par empreinte gélosée*

Ce contrôle est effectué sur le personnel de la salle propre.

Réaliser un prélèvement par application directe des empreintes (les 05 doigts) sur les milieux gélosés nutriments agar. Ces derniers sont incubés à 32° C pendant 72h.

**Fréquence** : Une fois par semaine.

**Appareillage et matériel** : Boîtes de pétries gélosée.

**Échantillonnage** : Personnel de salle propre (empreintes).

**Exécution de test** :

- Préciser la zone, le lieu, la date et l'heure du prélèvement.
- Noter les conditions de prélèvements (zone en activité ou non, traitement de l'air en fonction ou non, ou après nettoyage et ou désinfection).

**Lecture et enregistrement des résultats** :

- Dénombrer le nombre total des colonies et enregistrer les résultats.
- Identifier les germes selon le mode opératoire approuvé.

## **ANNEXE 9 : Monitoring particulière de l'air ambiant des zones à atmosphère contrôlée des SMP**

Ce mode opératoire a pour but de vérifier le respect des limites des classes (A 100) (C 10 000) (D 100 000) limites établies par des GMP 1977 (classification des différentes qualités d'air requises pour la fabrication des produits stériles).

**Domaine d'application :** il s'applique aux zones à atmosphère contrôlée « ZAC des ateliers soluté massif poche qui sont :

- La salle de remplissage de classe C ; et l'intérieur des machines de classe A « Clear-Flex » [côté: A et côté: B].
- La salle de préparation de classe C.
- La salle de pesée de classe D.
- Le couloir de classe D.

### **Principe :**

Le principe consiste en la détermination du nombre de particules qui ont des dimensions supérieures ou égales à 0,5  $\mu\text{m}$  et 5  $\mu\text{m}$  contenues dans l'espace soumis à l'échantillonnage (zones à atmosphère contrôlées).

**Fréquence :** Le contrôle est effectué en début - milieu et fin de semaine (samedi, lundi, mercredi).

**Appareillage :** Compteur des particules dans l'air MET ONE Model 227 A à deux canaux

**Échantillonnage :** Il y a différents points de prélèvements :

- A. Le premier point à l'intérieure de la machine de remplissage avec deux prélèvements :
1. Du côté de la zone A « remplissage des poches » ;
  2. Du côté de la zone B « L'entraînement du film ».

**NOTE :** Ce prélèvement se fait sur toutes les machines de remplissage.

- B. Le deuxième et troisième au niveau de la salle de remplissage à différentes positions.

- C. Le quatrième et cinquième point au niveau de la salle de préparation à différentes positions.
- D. Le sixième point au niveau de la salle de pesée.
- E. Le septième point au niveau du couloir entre les vestiaires et de la salle de remplissage.

**Impression et enregistrement des résultats :** Après le contrôle aux différents points de prélèvement on procède à l'impression des résultats.

**NB :** Les résultats une fois imprimés, ils ne sont plus mémorisés.

Les résultats sont donnés en 0,1 pied cubique, il faut multiplier le résultat affiché sur l'écran de l'appareil par 10 afin d'obtenir le résultat/ pied cube.

Pour toute autre programmation, ou information il faut consulter le manuel d'utilisation de l'appareil.

À la fin de l'impression, l'instrument fournit une bande qui indique :

- La date et l'heure du contrôle.
- Le numéro d'identification de l'échantillon.
- Les temps de comptage.
- Le numéro de canal et dimension des particules.
- La température et le taux d'humidité.

**Les limites d'acceptation :**

Les limites (nombre maximale de particules/ pied cube) de contamination sont indiquées dans l'extrait du tableau indiquant les limites de contamination pour chaque définition de classe.

Ces limites désignent les particules par unité de volume avec une dimension supérieure ou égale à celle indiquée.

## Résumé

La maîtrise des différents paramètres atmosphériques dans les locaux de fabrication des produits pharmaceutiques est un élément indispensable pour l'assurance qualité des médicaments. Dans la mesure où, la mise en place des centrales de traitement d'air permet l'extraction de l'air vicié, la filtration, le contrôle de la température et de l'humidité et l'apport d'air neuf.

L'objectif de cette étude est de maîtriser les différentes normes concernant les paramètres qui doivent être contrôlés lors du traitement de l'air dans un local de production pharmaceutique.

En outre, l'air se compose d'éléments microbiologiques et particulaires, qui doivent être contrôlés. La réglementation et les normes nationales et internationales constituent les lignes directrices pour la maîtrise de la qualité de l'air lors de la préparation des produits pharmaceutiques obligatoirement stériles et non stériles.

Les contrôles particuliers se font à l'aide d'un compteur de particule placé à différentes positions d'une salle blanche afin de quantifier le nombre de particules, alors que les contrôles microbiologiques se font par des milieux de culture, ceux-ci sont exposés dans les différents endroits critiques de la zone contrôlée. Par ailleurs, d'autres paramètres tels que l'humidité, la pression et la température sont aussi évalués et enregistrés.

Les résultats que nous avons obtenus et analysés à l'unité de production des médicaments, SAIDAL Gué de Constantine, par rapport aux normes établies, ont révélé une corrélation avec les valeurs normatives recommandées à l'échelle nationale et internationale. En effet, une mauvaise surveillance des différents paramètres aérauliques des zones à atmosphère contrôlées affecte directement la qualité des produits pharmaceutiques, notamment les stériles

**Mots clés :** Salle blanche, médicaments stériles et non stériles, éléments microbiologique et particulaires, Compteur particulaire, milieux de culture, Normes nationale et internationale.

## Summary

The control of the various atmospheric parameters in the manufacturing premises of the pharmaceutical products is an indispensable element for the quality assurance of the drugs. Insofar as the installation of air handling units permits extraction of stale air, filtration, control of temperature and humidity and the supply of fresh air.

The objective of this study is to master the different standards concerning the parameters to be controlled during the treatment of the air in a pharmaceutical production room.

In addition, air is composed of microbiological and particulate matter, which must be controlled.

National and international regulations and standards are the guidelines for controlling air quality when preparing sterile, non-sterile pharmaceutical products.

Particulate controls are performed using a particle counter placed at different positions of a clean room to quantify the number of particles, while microbiological controls are carried out by culture media, these are exposed in the various critical areas of the controlled zone. In addition, other parameters such as humidity, pressure and temperature are also evaluated and recorded.

The results that we obtained and analyzed in the pharmaceutical production unit, SAIDAL Gué de Constantine, in relation to established standards, revealed a correlation with the normative values recommended at national and international level.

Indeed, poor monitoring of the various aerualic parameters of zones with controlled atmosphere directly affects the quality of pharmaceutical products, in particular the sterile

**Key words :** Clean room, sterile and non-sterile drugs, microbiological and particulate elements, Particle counter, culture media, National and international standards.

- NYENDE SOPHIA

nyende29@gmail.com

- MANGENI MOSES HAJUSU

hajusumoses@yahoo.com

**Proposé par :**

**Pr. S. DJERMOUNE** Maitre de conférence en pharmacie galénique