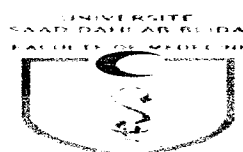


REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

**VALIDATION DE NETTOYAGE DANS LES INDUSTRIES  
PHARMACEUTIQUES**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en pharmacie

Session : septembre 2017.

Présenté par :

- HOUA Aicha.
- KHERIFI Amina.

Devant le jury :

BENGHEZAL . I	Maitre Assistant en biophysique	Promoteur.
REGUABI . F	Maitre Assistante en biophysique	Présidente de jury.
MAHFOUD.M	Maitre-assistant en microbiologie	Examineur.
KHADER LOUHI .N	Maitre assistante en biophysique	Examinatrice.



### **Remerciement :**

---

*On tient à remercier tout d'abord notre promoteur,*

*Docteur BENGHEZAL ISLAM, pour sa patience, et surtout pour sa Confiance ,  
ses remarques et ses conseils, sa disponibilité et sa bienveillance.*

*Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude.*

*On voudrait également remercier les membres du jury pour avoir accepté  
d'évaluer ce travail et pour toutes leurs remarques et critiques :*

*Madame REGUABI. F, Présidente de jury :*

*Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse  
Monsieur MAHFOUD .M, Examineur :*

*Un grand merci pour votre aide au cours de notre cursus universitaire, pour  
votre accueil, votre disponibilité et vos conseils merci infiniment.  
Madame KHADER LOUHI.N, Examinatrice :*

*On vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, ainsi que tout votre  
aide et votre remarques.  
On tient aussi à remercier monsieur le chef de notre département de Pharmacie  
à l'Université SAAD DAHLAB : Professeur BELOUNI RACHID ainsi que tout  
le personnel et les enseignants du département pour leur soutien inestimable.*

*A tous notre enseignants qui nos ont initié aux valeurs authentiques, en*

*Signe d'un profond respect et d'un profond amour !!!*

**Merci à vous tous**

## *Dédicace AMINA*

---

*Merci à Allah le tout puissant qui m'a allumé le chemin pour compléter ce travail*

*Je dédie ce travail*

*A mon père, et ma mère (ma vie),*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.*

*A mes sœurs et mes frères,*

*Karima et son marie, pour votre présence rassurante à mes côtés à tous moment .Nadjette pour ton soutien et tes sourires .Mohamed et Achour, Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse. Mon fils inné Siffou et mon cœur ay dadou je vous aime*

*A kh.kh, Ton aide, ta générosité, ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance. Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer mon profond respect et ma grande Reconnaissance, vous étiez mon bras droit et sans toi je ne peux rien faire mais je veux dire*

26

*A mon prof **Boubaker habiba** qui a participé à mes succès, merci infiniment.*

*A mes amies,*

*Aicha, qui m'a accompagné pour réaliser ce travail ensemble, merci de m'avoir soutenir malgré la souffrance et les difficultés qu'on a eu au début, désolé de n'a pas avoir être avec toi le jour où tu as été insulté au terrain de stage. **JE T'AIME***

*. Amel, merci pour toutes les petites choses qui nous partageons... ..*

*Wahiba, merci d'être un exemple de courage mon cœur. Sabrina, aux fous rires qui nous partageons et qui me rend heureuse et aux désaccords infantiles qui ont créé chez moi des souvenirs inoubliables. Ahlem, ma colocataire, merci d'être toujours agréable. Ahlem, mon amie d'enfance, merci d'être là et toujours à côté de moi. Asma, votre nervosité est merveilleuse. Nawel, ma petite docteur je t'aime jusqu'à l'infini. Mes amis de l'officine imen et fatima, pour votre soutien. A khawla, soumia, zahra, khadija, ahlem, zineb, djahida, akila, wisseem, kawtharati, asma, souhila, , , , , , . Et toute personne qui connue Amina et lui s'aime*

## **DEDICACE AICHA**

---

*En premier lieu, je remercie Dieu tout puissant qui m'a donner la chance d'avoir tels professeurs, amis et famille qui m'ont appris beaucoup de savoir, la force et le courage de continuer mes études et ce projet .Je dédie ce mémoire de fin d'étude à :*

*A Ma tendre Mère AMINA : Tu représente pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*A Mon très cher Père ALI : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis pour mon éducation et mon bien être.*

*A ma copine de la thèse mon amie Amina : malgré nos fréquentes disputes et points de discorde, , tu as supporté ma nervosité et tu as été disponible toujours pour moi ...*

### **JE T'AIME**

*A mes chers frères : AHMED et sa femme , ABDERRAHMANE et sa femme ,HOCINE , MOHAMED et ma nièce et mes neveux.*

*A mes soeurs : MADIHA et son mari, et son mari, MELKHIR et son mari , Nano et son mari, Habiba et soumia et toutes mes nièces et mes neveux ... à Nadia qui j'ai passé tout mon enfance avec et son mari et ses petits .*

*A mes très chère amis : WISSEM, RABEA, NADJAT, BELKIS , HIBA, KHEIRA, SIHEM, ASSIA, KHAOULA, RATIBA, SARA, NESRINE, IMENE, SELMA FATIHA, AMINA , NAWEL, MAISSA , SABRINA , FELLA, ILHEM , HADJER , SOUMIA et DALILA*

*A monsieur YAZID CHALLAL (président de la ligue algérienne contre le cancer): qui ne cessé pas de m'encourager et me conseillée . Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma profonde estime.*

*A ma meilleure amie FAIZA pour toutes sorties, les jours et les nuits passées ensemble, je te témoigne toute mon amour. Tu as su me soutenir durant toutes ces révisions, examens et résultats. Maintenant que nos années d'études en pharmacie se terminent, vivement les suivantes...*

*A HAMOUDI AMINE et sa famille Pour avoir su me motiver, ton soutien, tes conseils et ta présence dans ma vie malgré la distance. Merci mon ami.*

## Sommaire

---

<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>2</b>
<b>I. CHAPITRE 01 : LA QUALITE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE</b> .....	<b>5</b>
<b>I.1 Historique de la qualité :</b> .....	<b>5</b>
<b>I.2 les définitions et principes de la qualité :</b> .....	<b>6</b>
<b>I.3 La gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique :</b> .....	<b>8</b>
<b>I.4 système qualité dans l'industrie pharmaceutique :</b> .....	<b>8</b>
<b>I.5 la qualité du médicament :</b> .....	<b>10</b>
<b>I.6 Gestion du risque qualité (ICHQ9) :</b> .....	<b>13</b>
<b>I.7 système de management de la qualité (SMQ) la qualité normalisée :</b> .....	<b>14</b>
I.7.1 Les objectifs de l'ICH Q10 .....	16
<b>II. CHAPITRE 2 : LE NETTOYAGE :</b> .....	<b>19</b>
<b>II.1 Définition :</b> .....	<b>19</b>
<b>II.2 L'Objectif principal du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique :</b> .....	<b>19</b>
<b>II.3 Les Contaminants :</b> .....	<b>19</b>
II.3.1 Définition d'une contamination : .....	19
II.3.2 Les grands types de contaminants : .....	20
II.3.3 Les sources et vecteurs de contamination : .....	24
II.3.4 la contamination en production : .....	26
II.3.5 Les facteurs aggravants de la contamination .....	27
<b>II.4 Lutte contre la contamination:</b> .....	<b>27</b>
II.4.1 Traitement préventif : .....	28
II.4.2 Traitement curatif : .....	31

<b>II.5</b>	<b>Les détergents :</b> .....	<b>32</b>
II.5.1	Définition : .....	32
II.5.2	Mode d'action des détergents : .....	33
II.5.3	Choix d'un détergent: .....	34
II.5.4	La classification des détergents: .....	35
<b>II.6</b>	<b>La désinfection :</b> .....	<b>38</b>
II.6.1	Définition : .....	38
II.6.2	Le choix du désinfectant : .....	39
<b>II.7</b>	<b>le nettoyage :</b> .....	<b>40</b>
II.7.1	principe : .....	40
II.7.2	Les différentes MÉTHODES DE NETTOYAGE : .....	41
II.7.3	Avantages et inconvénients des deux types de nettoyages : .....	42
II.7.4	Etude comparative des méthodes de nettoyage : .....	42
II.7.5	Modélisation du nettoyage : .....	44
II.7.6	Paramètres influençant le nettoyage : .....	45
II.7.7	paramètres de la méthode de nettoyage : .....	46
<b>III.</b>	<b>CHAPITRE 03 : VALIDATION DE NETTOYAGE :</b> .....	<b>50</b>
III.1	Définition de la validation du procédé de nettoyage : .....	50
III.2	Les objectifs de la validation de nettoyage : .....	50
III.3	Les différents types de validation .....	50
III.3.1	Validation prospective : .....	50
III.3.2	Validation concourante, simultanée ou concomitante : .....	51
III.3.3	3- Validation rétrospective : .....	51

<b>III.4</b>	<b>Le contexte réglementaire :</b> .....	<b>51</b>
III.4.1	Les Bonnes Pratiques de Fabrication européens :.....	51
III.4.2	current Good Manufacturing Practices (cGMP):.....	53
<b>III.5</b>	<b>Que doit-on valider ?</b> .....	<b>53</b>
<b>III.6</b>	<b>Les pré-requis à la validation de nettoyage :</b> .....	<b>54</b>
III.6.1	Qualification des équipements :.....	54
III.6.2	Qualification du personnel :.....	56
III.6.3	Qualification des locaux : .....	56
III.6.4	Qualification du matériel et des agents de nettoyage : .....	57
III.6.5	Les critères d'acceptation :.....	57
III.6.6	Méthodes de prélèvement pour les surfaces et les équipements :.....	62
III.6.7	Les méthodes analytiques :.....	70
<b>III.7</b>	<b>La stratégie de validation :</b> .....	<b>74</b>
<b>III.8</b>	<b>Les grandes étapes de la validation du nettoyage :</b> .....	<b>80</b>
III.8.1	Le PDV : Plan Directeur de Validation :.....	80
III.8.2	Le Protocole de validation :.....	81
III.8.3	Le Rapport de validation : .....	82
III.8.4	Les temps critiques : .....	82
III.8.5	Les procédures de nettoyage :.....	83
III.8.6	Maintien de l'état valide : .....	84
III.8.7	Revalidation.....	84
III.8.8	Surveillance d'un procédé de nettoyage valide : .....	89
<b>III.9</b>	<b>Avantages et inconvénients de la validation de nettoyage :</b> .....	<b>92</b>



**CONCLUSION GENERALE :..... 95**

## **LISTE DES FIGURES :**

---

<b>figure 1: é volution et developpement de la qualite.....</b>	<b>6</b>
<b>figure 2:qualité des médicaments .....</b>	<b>12</b>
<b>figure 3: diagramme de la gestion du risque qualite selon les BPF européen 2015 .....</b>	<b>14</b>
<b>figure 4: schéma illustrant un système de qualité pharmaceutique selon l'ICH10 .....</b>	<b>15</b>
<b>figure 5:schema illustrant le lien entre les ICH Q8,Q9,Q10 et le cycle de vie d'un médicament .....</b>	<b>16</b>
<b>figure 6: image fibre textile .....</b>	<b>21</b>
<b>figure 7: bactérie, E. coli .....</b>	<b>22</b>
<b>figure 8: moisissures, Aspergillus.....</b>	<b>23</b>
<b>figure 9: approche 5M pour déterminer les sources et vecteurs de contamination .....</b>	<b>25</b>
<b>figure 10: les sources de contamination croisée en production .....</b>	<b>27</b>
<b>figure 11: tenue vestimentaire adaptée au travail en classe a et b .....</b>	<b>30</b>
<b>figure 12: lutte contre la contamination .....</b>	<b>32</b>
<b>figure 13: mécanisme d'élimination des souillures .....</b>	<b>33</b>
<b>figure 14: choix d'un détergent .....</b>	<b>35</b>
<b>figure 15: Modélisation de nettoyage .....</b>	<b>48</b>
<b>figure 16: Cycle de scinner .....</b>	<b>64</b>
<b>figure 17 : prélèvement direct .....</b>	<b>61</b>
<b>figure 18 :principe du rendement de récupération .....</b>	<b>66</b>
<b>figure 19:organigramme du déroulement d'un exercice de validation .....</b>	<b>80</b>
<b>figure 20:stratégie pour l'introduction d'un nouveau produit.....</b>	<b>89</b>

**LISTE DES TABLEUX :**

---

**tableau 1: classification particulière des ZAC selon les BPF eupriéen 2015 ..... 21**

**tableau 2: classification microbiologique des ZAC selon les BPF européen ..... 23**

**tableau 3: les différents types des tensioactifs..... 37**

**tableau 4: comparaison du nettoyage automatique avec le nettoyage manuel ..... 43**

**tableau 5: limites de contamination des surfaces en cours d'activité..... 61**

**tableau 6: avantages et inconvénients du prélèvement direct ..... 64**

**tableau 7: avantages et inconvénients du prélèvement indirect par rinçage  
supplémentaire ..... 66**

**tableau 8: avantages et inconvénients du prélèvement indirect par rinçage final 67**

**tableau 9: avantages et inconvénients du prélèvement sur lot placebo ..... 68**

**tableau 10: comparaison des différentes analyses physicochimiques ..... 71**

**tableau 11: les caractéristiques des différentes méthodes de prélèvement ..... 72**

**tableau 12: comparaison des différentes analyses microbiologiques ..... 73**

**tableau 13: première étape de la méthodologie de groupage ..... 75**

**tableau 14: troisième étape de la méthodologie de groupage ..... 76**

**tableau 15: quatrième étape de la méthodologie de groupage ..... 78**

**tableau 16: avantages et limites des méthodes de groupage..... 79**

**tableau 17: avantages et inconvénients de la validation ..... 92**

## **LISTE DES SYMBOLES :**

---

- AFNOR** : Association Française de Normalisation.
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- ANsM** : Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé.
- BPA** : Bonne Pratique d'Achat.
- BPC** : Bonne Pratique Cliniques.
- BPF** : Bonne Pratique de Fabrication.
- BPL** : Bonne Pratique de Laboratoire.
- CA** : Critère d'Acceptation.
- CCM** : Chromatographie sur Couche Mince.
- CCP** : Critical Control Points.
- CCTM** : Contamination Croisée Maximale Tolérée .
- cGMP** : current Good Manufacturing Practices .
- CFR** : Code Federal Register .
- CPG** : Chromatographie Phase de Gazeuse.
- COT** : Carbone Organique Total.
- CIP** : Clean In Place .
- CSP** : Code de Santé Publique .
- CQ** : Contrôle Qualité .
- DL 50** : Dose Létale 50 .

- DTj** : Dose Thérapeutique journalière .
- FDA** : Food and Drug Administration .
- GMP** : Good Manufacturing Process .
- HPLC** : Chromatographie en Phase Liquide a Haute performance .
- ICH** : International Conférence ou Harmonisation .
- ISO** : Organisation Nationale de Normalization .
- LAL** : Lysat d'Amoebocytes de Limule.
- MACO** : Maximum Allowable Carry Over .
- MSP** : Maitrise Satatique des Procédés .
- NEP** : Nettoyage En Place .
- NOEL** : Not Observed Effet Level .
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé .
- OSPAR** : Oil Spill Prevention Administration And Response find .
- PA** : Principe Actif .
- PDV** : Plan Directeur de Validation .
- PPM** : Partie Par Million .
- PQS** : Pharmaceutical Quality System .
- Q** : Qualité .
- QC** : Qualification de Conception .
- QI** : Qualification d'installation .

**QO** : Qualification de Opérationnelle .

**QP** : Qualification de Performance .

**SMQ** : Système de Management de la Qualité .

**TL** : Taille de Lot

**VN** : Validation de Nettoyage .

**Worst-case** : Cas le plus défavorable pire des cas .

**ZAC** : Zone Atmosphère Controlées.

## GLOSSAIRE :

---

**1\_Alain LE HIR** : Universitaire français, professeur et initiateur de la pharmacie galénique moderne.

**2\_Cahier des charges** : Document essentiel à la réalisation d'un projet ou changement d'un équipement qui décrit précisément les besoins et les attentes auxquels l'intervenant doit répondre : spécifications techniques, délais, etc.

**3\_Contamination** : Introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport.

**4\_contamination croisée** : Contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit. .

**5\_Critères d'acceptation** : Limites numériques, fourchettes, ou autres mesures adaptées pour l'acceptation des résultats des contrôles.

**6\_Dossier d'AMM** : Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est présenté par le laboratoire pharmaceutique aux agences d'évaluation des médicaments. Le dossier comporte l'ensemble des documents qui découlent des essais cliniques et contient le maximum d'informations, classées selon trois catégories : qualité, efficacité (clinique) et sécurité (toxicologique) .

**7\_Food and Drug Administration (FDA)**: Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments responsable des études, du contrôle et de la réglementation des médicaments avant leur commercialisation d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.

**8\_Impureté** : Tout composant présent dans l'intermédiaire ou la substance active et qui n'est pas l'entité désirée.

**9\_Limite de détection** : plus petite concentration pouvant être détectée mais non quantifiée.

**10\_Linéarité** : Capacité d'une méthode d'analyse, à l'intérieur d'un certain intervalle de fournir des résultats proportionnels à la quantité de l'analyte à doser dans l'échantillon.

**11\_Management de la qualité** : Ensemble d'activités coordonnées permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité. L'orientation et le contrôle d'un organisme en matière de qualité inclut généralement l'établissement d'une politique qualité et d'objectifs qualité, la planification de la qualité, la maîtrise de la qualité, l'assurance de la qualité et l'amélioration de la qualité.

**12\_Organisation Internationale de Normalisation « ISO »** : Organisation internationale non gouvernementale, indépendante, dont les 161 membres sont les organismes nationaux de normalisation de 162 pays. Par ses membres, l'organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des normes internationales d'application volontaire, fondée sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux.

**13\_Principe actif** : Composant d'un médicament doué d'un pouvoir thérapeutique. Un même principe actif peut avoir plusieurs formes médicamenteuses et plusieurs noms commerciaux.

**14\_Production** : Toutes les opérations concernant la préparation d'un médicament, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement, jusqu'à l'obtention du produit fini.

**15\_Produit fini** : Résultat de la transformation industrielle de matières premières, suite à un certain nombre de transformations en vue de satisfaire des besoins connus des clients.

**16\_Qualification** : opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification.

**17\_Qualité du médicament** : déterminée par l'origine et la nature des matières premières (M.P), par les procédés de synthèse et de fabrication, par la détermination des impuretés et par la stabilité des produits finis.

**18\_Référentiel** : Document établissant avec précision les exigences (spécifications) à satisfaire.



**19 Règle des 5M** : l'observance de cette règle vise à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Elle concerne :

**Main d'œuvre** : Le personnel doit être qualifié, motivé et formé.

**Matières** : Elles doivent être définies, analysées et conformes aux normes.

**Méthodes** : Elles doivent être décrites avec précision d'où l'importance d'un système documentaire adéquat.

**Matériels** : les moyens matériels doivent être adaptés, réglés, étalonnés et listé afin de convenir à l'usage prévu. La maintenance et le nettoyage de tous les appareils sont très importants.

**Milieu** : Les locaux doivent être adaptés. L'environnement doit être maîtrisé selon sa criticité.

**20 Réglementation** : Ensembles de mesures légales (lois) et réglementaires (décrets, arrêtés, textes émanant des organismes administratifs) régissant le domaine de la pharmacie.

**21 SAS** : Espace clos, muni de deux ou de plusieurs portes, placées entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits.

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

**23 Zone d'atmosphère contrôlée** : Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminants.

# introduction

## **Introduction :**

---

Un médicament est caractérisé par sa qualité, sa sécurité et son innocuité vis-à-vis du patient. La qualité découle la nécessité de qualification et validation qui doit être appliquée à tous les niveaux de l'industrie pharmaceutique. Elle permet de réduire fortement le risque d'apparition de non-conformités et de maîtriser la non-qualité.

Le nettoyage occupe une place capitale au sein des processus d'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique. C'est le processus qui fiabilise l'absence de contamination d'origine diverse et de ce fait garantit la qualité du médicament.

Lors des inspections réalisées par les autorités de santé, la validation des procédés de nettoyage par l'entreprise est évaluée. Les industries de santé ont l'obligation de se poser la question du nettoyage des équipements de production d'une part pour des raisons éthiques, le médicament produit est destiné à un patient et d'autre part pour des raisons réglementaires.

La validation des procédés de nettoyage consiste à démontrer de manière scientifique et documentée, l'efficacité et la reproductibilité de ce procédé. La validation permet de prouver que les différentes étapes du nettoyage permettent d'obtenir dans des conditions préétablies une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée. La validation du nettoyage est donc un outil de la maîtrise de la qualité car il contribue à garantir un produit fini de qualité sûre pour le patient.

Lors des inspections réalisées par les autorités de santé, la validation des procédés de nettoyage par l'entreprise est évaluée. Les industries de santé ont l'obligation de se poser la question du nettoyage des équipements de production d'une part pour des raisons éthiques, le médicament produit est destiné à un patient et d'autre part pour des raisons réglementaires. Les textes réglementaires tels que les BPF exigent que les paramètres critiques des opérations de nettoyage soient contrôlés et validés.

Dans un premier temps, notre travail se propose d'exposer de manière globale la qualité dans l'industrie pharmaceutique, Nous nous intéresserons dans une deuxième partie à le nettoyage qui est le moyen le plus efficace à l'heure actuelle pour remédier à la contamination et les moyens de lutte associés. et la dernière partie décrit les différentes étapes de la validation d'un nettoyage.

# Chapter 1

## **I. Chapitre01 : la qualité dans l'industrie pharmaceutique**

---

### **I.1 Historique de la qualité (1) :**

La qualité est un souci permanent de l'homme depuis longtemps, au fil des années, on a vu se dessiner divers concepts de la qualité :

- Tout d'abord celui d'une « qualité » considérée comme un niveau de supériorité relative d'un produit, le « meilleur ».

- Pour le XIXème siècle « l'ère artisanale », la qualité désignait bons produits, on considérait que le fait d'être sûr de fabriquer de bons produits était un gain de la qualité.

Au début du XXème siècle « l'ère industrielle », la qualité désignait meilleur procès, c'est les procès qui devaient garantir l'obtention de bons produits, il y a eu une prise de conscience de la nécessité de contrôler les produits finis pour garantir une certaine qualité (C'est la naissance du contrôle qualité CQ) ; c'est l'ère du tri, où la qualité est confinée aux activités de contrôle qui consistaient à vérifier la conformité du produit par rapport à des données préétablies ( à l'achèvement d'une production réalisée, une équipe de contrôleurs procédait à un contrôle qualité intégral en triant les bons produits des mauvais, il concernait 100% de la production).

- Puis c'est l'arrivée de l'ère du contrôle par l'élaboration du concept de contrôle statistique des procédés (MSP) qui introduit les statistiques comme moyen de contrôle de certaines caractéristiques des produits finis et des processus ainsi que l'introduction des plans d'échantillonnage qui permettent d'estimer la qualité des lots produits à partir d'un

- échantillon représentatif du produit. La qualité des produits se définit alors par un ensemble de grandeurs physiques mesurables.

- Dans les années 50, des dispositions sont prises pour obtenir une qualité plus régulière et plus économique, c'est l'ère de l'amélioration : les personnes sont formées à la qualité, naissance du concept assurance qualité.

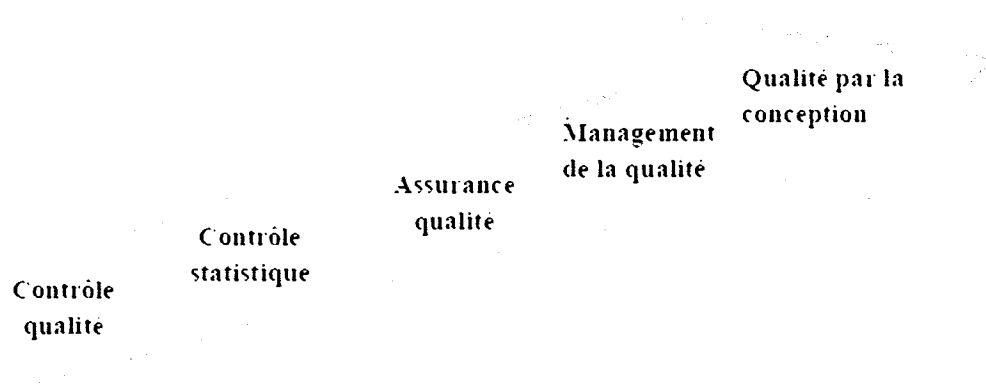


Figure 1: Evolution et développement de la qualité. (1)

## I.2 Les définitions et principes de la qualité :

La qualité dans l'industrie pharmaceutique comme dans toute industrie a une importance capitale. Elle est définie comme telle par la norme ISO (International Standard Organisation) et par la norme AFNOR (Association Française de Normalisation)

- **Définition ISO 8402** : la qualité représente « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit, processus ou service qui lui confèrent son aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites »

la satisfaction de l'utilisateur et la maîtrise des différentes caractéristiques d'un produit y sont mises en avant.(2)

- **Définition AFNOR NF X 50-120** : la qualité est « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins présents ou futurs des utilisateurs. Les utilisateur peuvent être des particuliers, des entreprises, des services publics et sont généralement représentés par le client. Les besoins, exprimés

ou potentiels, doivent être traduits et formulés en relation avec les différentes étapes nécessaires à la réalisation de la qualité (définition, conception, exécution, emploi). Les composantes de la qualité peuvent être notamment : caractéristiques et performances, fiabilité, maintenabilité, durabilité, sécurité d'emploi, caractère non polluant, cout global de possession (déboires occasionnés à l'utilisateur à partir de l'acquisition jusqu'à la fin de l'utilisation) ».

Ce concept général s'applique à tous les secteurs d'activité et concourt au satisfecit du consommateur.(3)

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

Ces deux définitions mettent en avant l'indispensable satisfaction des besoins de l'utilisateur car elles sont soumis au BPF.

Les grands principes du concept de la qualité dans l'industrie sont les suivants :

- La mesure : le coût d'obtention de la qualité car la qualité a un coût.
- La prévention : la maîtrise des processus de l'entreprise.
- Le respect des exigences : la primauté du client.
- L'objectif « zéro défaut » : la responsabilisation, la motivation de l'ensemble du personnel.

Pour parvenir à un niveau de qualité satisfaisant, l'implication du personnel à tous les niveaux de l'entreprise, de la direction aux operateurs, est obligatoire. La notion de progrès permanent est primordiale dans l'industrie pharmaceutique, il ne faut pas se satisfaire de la qualité actuelle mais essayer d'atteindre le niveau « zéro défaut ».



### **I.3 La gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique :**

La gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication (**BPF européen chapitre I**) (4)

L'obtention d'un niveau de qualité défini nécessite une méthodologie efficace des moyens pour y parvenir. La mise en place et la gestion de la qualité dans une entreprise comprend plusieurs étapes :

- La détermination des objectifs à atteindre.
- La conception de l'organisation et des moyens.
- La formation et l'implication des personnels.
- La mise en œuvre des moyens et la coordination des différents secteurs de l'entreprise impliquée dans la réalisation.
- L'évaluation des résultats.
- Les actions correctives.

### **I.4 système qualité dans l'industrie pharmaceutique :**

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

Le système de la qualité est défini par la norme internationale ISO 8402 comme étant «l'ensemble de l'organisation, des responsabilités, des procédures, des procédés

et des moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management de la qualité». Il est régi par les exigences de nombreux référentiels :

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) : assurent la qualité des essais cliniques

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) : Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques de fabrication il concerne l'échantillonnage, les spécifications et le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées sont réellement effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : garantissent la qualité des produits pharmaceutiques

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.(BPF partie I chapitre 1) (4)

Dans l'industrie pharmaceutique, la démarche d'assurance de la qualité à un haut niveau est présente des phases de recherche aux phases de production et de contrôle d'un médicament.

Pour atteindre le niveau e qualité recherché, il est nécessaire de mettre en place un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et contrôlé efficacement. Ce système, ainsi mis en place, couvre toutes les phases de développement du médicament : de sa conception à sa commercialisation ; ceci passe bien entendu par la production et le contrôle de la qualité.

Les quelques règles de bases sont les suivantes :

La sécurité et l'efficacité d'un médicament doivent être définies pour le produit considéré en tenant compte les contraintes inhérentes à sa fabrication.

L'évaluation de la qualité ne peut se faire uniquement sur le produit, sa conception doit également être contrôlée.

Il convient d'identifier les sources de variation à l'origine d'une mauvaise maîtrise de la qualité, à savoir : les matières premières, les équipements, les procédures et le personnel.

L'obtention de la qualité passe par la maîtrise du procédé, ceci implique sa définition, l'établissement d'un plan de contrôle en cours et la mise en places les tests sur le procédée.

A l'issue de ces contrôles, les résultats doivent être exprimés de manière explicite avec des valeurs chiffrées et des normes ; aucune place n'est laissée à une interprétation personnelle.

La mise en place du Système Qualité dans l'entreprise marque l'engagement de la direction vers une démarche **Assurance Qualité**.

### **1.5 La qualité du médicament :**

La définition du médicament est donne par La **Loi n° 08\_15 du 17 radjab 1429** correspondant au **20 juillet 2008 relative à la protection et à la promotion de la santé, p.122.**

TITRE V

PRODUITS PHARMACEUTIQUES

## ET APPAREILS MEDICO-TECHNIQUE

### Chapitre I

#### Dispositions générales

**Art. 170.** - On entend par médicament : toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, tous produits pouvant être un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques.(6)

**Art. 171 :** - Sont également assimilés à des médicaments:

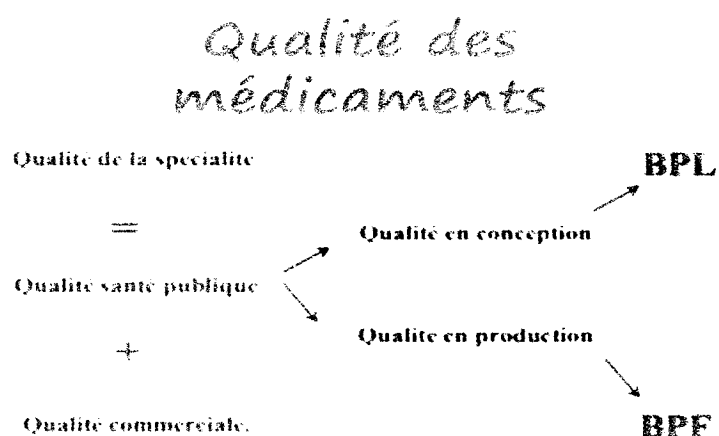
- les produits d'hygiène et produits cosmétiques contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par arrêté du ministre chargé de la santé;
- les produits diététiques ou destinés à l'alimentation animale qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés sur la santé humaine.

Afin de satisfaire l'utilisateur, le médicament doit se conformer à une qualité de conception et une qualité de conformité.(6)

Selon le Professeur **A. LE HIR**, la qualité du médicament peut se décomposer en deux parties :

La Qualité Santé Publique : est celle décrite dans le dossier d'AMM. Elle concerne les éléments intervenant dans l'efficacité, l'innocuité, la stabilité. Cette qualité est « figée ».

La Qualité Commerciale : elle englobe toutes les caractéristiques qui ne figurent pas au dossier. Il s'agit aussi bien de la couleur des étuis que des délais de livraison... (7)



**Figure 2: Qualité des médicaments (8)**

La réglementation algérienne régit l'ensemble des activités liées à l'industrie pharmaceutique. Elle exige la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), qui sont un ensemble de recommandations qui s'assurent que le produit est fabriqué et contrôlé conformément aux standards de qualité appropriés contenus dans sa décision d'enregistrement (ou autorisation de mise sur le marché). De plus, la qualité apparaît dans toutes les parties du guide BPF européen 2015 et constitue même des chapitres entiers : le chapitre 1 système qualité pharmaceutique, le chapitre 6 contrôle de la qualité ainsi que la partie III qui reprend les recommandations de l'International Conference on Harmonisation concernant la qualité, à savoir les ICH Q9 et Q10 relatifs à la gestion du risque qualité et au système qualité pharmaceutique respectivement. (8)

L'Algérie étant membre de l'organisation mondiale de la santé, ceci consolide sa trame réglementaire en matière d'industrie du médicament en obligeant les opérateurs algériens et étrangers exerçant en Algérie à se conformer aux exigences des bonnes pratiques de fabrication et des guides émis par l'OMS dans le but de faciliter l'application des BPF .(8)

### **I.5 Gestion du risque qualité (ICHQ9) :**

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité de la substance active. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective.

Une approche efficace de la gestion du risque qualité peut permettre de garantir un haut niveau de qualité du médicament en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels liés à la matière, la main d'œuvre, le matériel, le milieu ou la méthode. Par ailleurs, ce processus permet d'améliorer la prise de décision liée à des problèmes de qualité (gain de temps, réduction des coûts de la non-qualité) et offre aux autorités compétentes des garanties accrues quant à la capacité de l'entreprise à traiter les risques potentiels pour le patient.

Les deux grands principes de la gestion du risque qualité sont :

- L'évaluation du risque qualité doit reposer sur la connaissance scientifique et, au final, est

étroitement liée à la protection des patients .

- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque

qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré.(BPF européen partie III )

(4)

Le modèle de gestion du risque qualité est schématisé dans le diagramme suivant

:

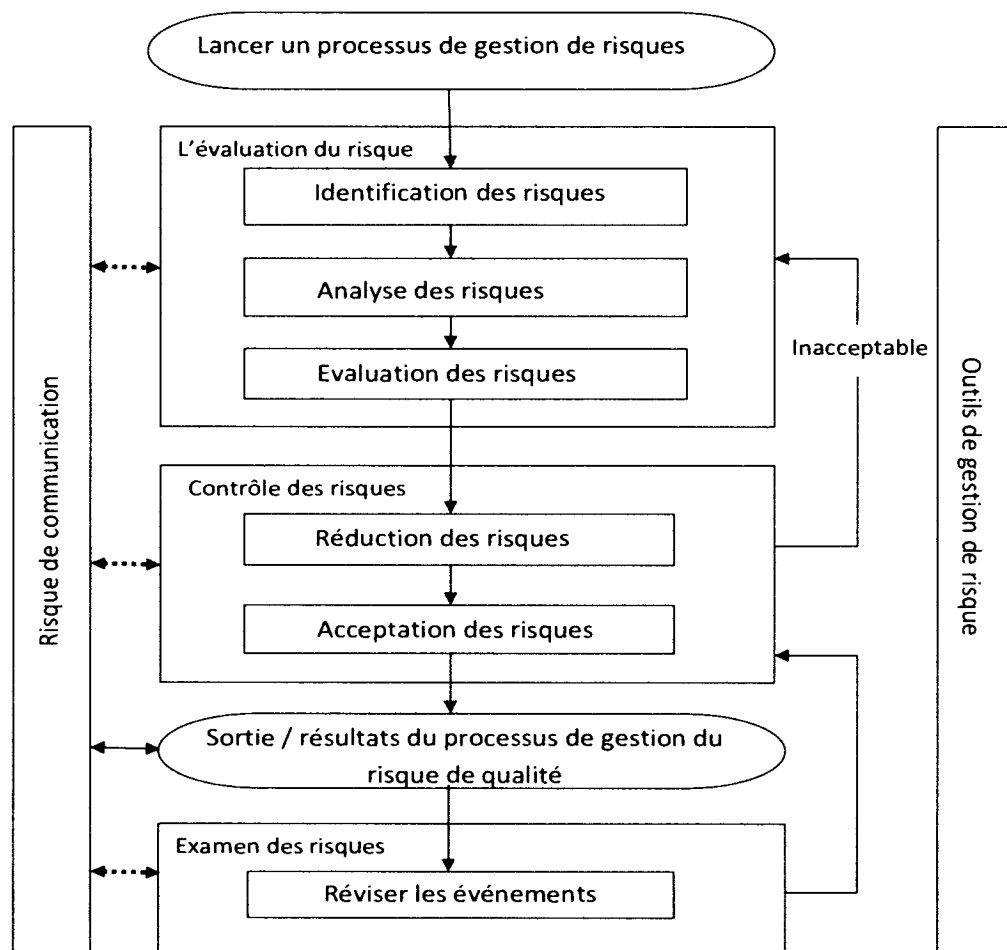


Figure 3: Diagramme de la gestion du risque qualité selon les BPF Européen 2015 (4)

## I.6 Système de management de la qualité (SMQ) la qualité normalisée :

Aujourd'hui, l'ICH10 constitue un guide pour les industriels dans la mise en place d'un système efficace de management de la qualité, basé sur une approche plus scientifique, incluant la gestion du risque à tous les stades de la vie du produit. Ce guide s'appuie sur les concepts qualité et la terminologie des normes ISO (International Standard Organisation) en y intégrant la réglementation issue des BPF européen 2015.

L'ICH10 Q10 décrit un modèle de Pharmaceutical Quality System (PQS) qui a pour objectif de délivrer un produit de qualité, d'établir et de maintenir le contrôle de cette qualité et de faciliter l'amélioration continue. Afin d'atteindre ces objectifs, l'ICH Q10 va venir compléter les BPF existantes, en s'attachant à décrire les éléments spécifiques

d'un système qualité et les responsabilités de chacun dans l'élaboration et le maintien de la performance d'un tel système.(4) (9)

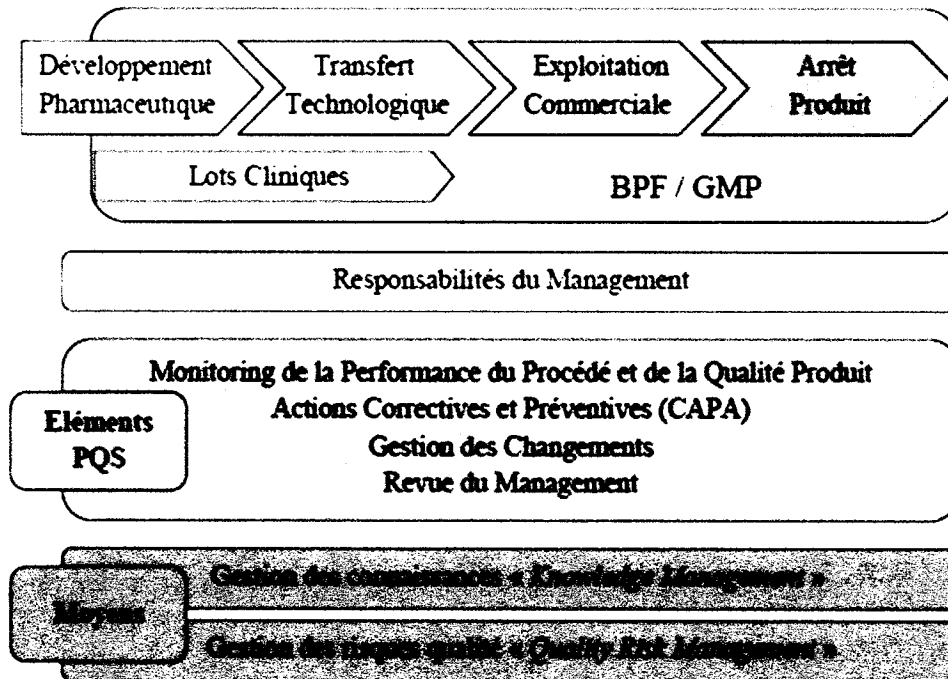
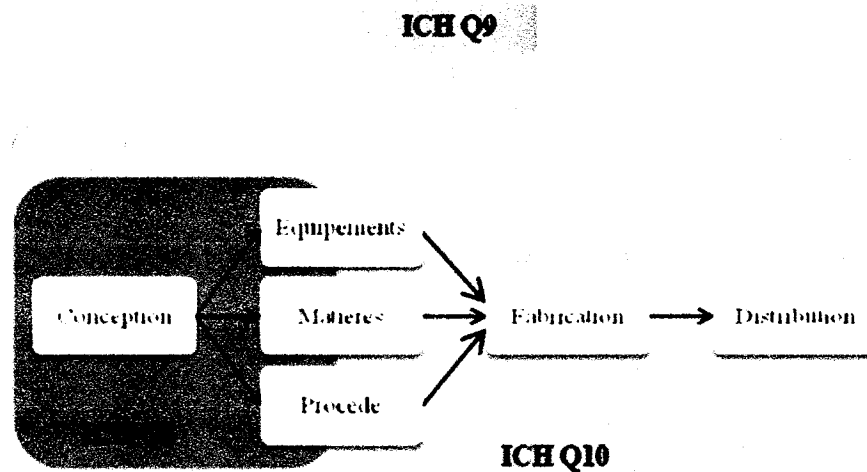


Figure 4: schéma illustrant un système de qualité pharmaceutique selon l'ICH10 (4)

L'ICH Q10 s'attache également à fournir un système qualité facilitant la mise en place des ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et Q9 « Gestion du risque qualité », rendant ainsi possible la réalisation de l'ensemble des bénéfices portés par les différents concepts contenus dans ces deux directives. La figure 8 illustre les interactions entre ces trois ICH et le cycle de vie d'un médicament.

Un tel système fait naître un maillage de la qualité plus étroit qu'auparavant, grâce à une gestion solide et à un engagement continu envers la qualité.(9)





**Figure 5: schéma illustrant le lien entre les ICH Q8, Q9, Q10 et le cycle de vie d'un médicament (9)**

### **I.6.1 Les objectifs de l'ICH Q10 (4)**

La mise en œuvre du modèle de l'ICH Q10 doit permettre de concrétiser trois principaux objectifs, visant tous à compléter ou renforcer les exigences BPF.

➤ ***Assurer la réalisation du produit***

Il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires (y compris le respect des dossiers d'AMM) et des autres clients, externes ou internes.

➤ ***Etablir et maintenir une phase de maîtrise***

L'objectif est de développer et d'utiliser des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des produits, offrant ainsi l'assurance du maintien de la pertinence et des capacités des processus. La gestion des risques qualité peut être utile à la définition des systèmes de contrôle et de surveillance.

➤ ***Faciliter l'amélioration continue***

Il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriés sur le procédé et la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins de qualité. La gestion des risques qualité peut être utile pour identifier et hiérarchiser les secteurs d'amélioration continue.

# Chapitre 02

## II. Chapitre 2 : Le nettoyage :

---

### II.1 Définition :

- Le nettoyage est « l'action de séparer et d'éliminer des souillures généralement visibles d'une surface. L'objectif à atteindre est du domaine de la propreté (visuelle) » (10)
- Nettoyage: « Mesures prises pour l'élimination d'un produit dont la présence à l'état de traces dans un autre produit présente un risque mineur. » (Guide Aspec, gestion du risque de contamination croisée dans l'industrie pharmaceutique) (10)

### II.2 L'Objectif principal du nettoyage dans l'industrie pharmaceutique :

Le nettoyage des équipements et des locaux fait partie des opérations déterminantes dans le processus de production d'un produit pharmaceutique. Ces opérations contribuent à diminuer le risque de contamination en cours de fabrication. En effet la présence d'une contamination dans un médicament peut avoir des conséquences diverses :

- ❖ la **sécurité du patient**,
- ❖ la **législation**, non respect et écarts par rapport aux textes règlementaires,
- ❖ les **rendements**
- ❖ l'**image de marque** si le produit sort de l'entreprise, par le biais des médias, de la presse.(11)

### II.3 Les Contaminants :

#### II.3.1 Définition d'une contamination :

Qu'est-ce qu'une contamination ? C'est « l'introduction non désirée des impuretés chimiques, microbiennes ou particulières dans les matières premières ou

intermédiaires pendant l'échantillonnage, la production, le conditionnement ou reconditionnement ».(12)

Qu'est-ce qu'une contamination croisée ? « La contamination d'une matière première, produit intermédiaire, ou produit fini avec une autre matière première ou produit pendant la production ».(12)

### **II.3.2 Les grands types de contaminants :**

Traditionnellement, les contaminants sont classés en trois grandes catégories :

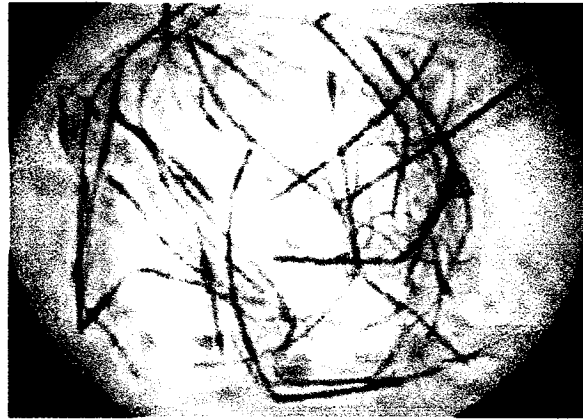
- ❖ les particules inertes, on parle de Contamination Particulaire,
- ❖ les microorganismes et particules viables, on parle de Contamination Microbiologique ou biocontamination.
- ❖ les contaminants chimiques, on parle de Contamination Chimique ou contamination moléculaire.

Certains contaminants sont parfois classés de façon spécifique en fonction de leurs caractéristiques, propriétés ou pathogénicité, comme par exemple les ATC (Agents Transmissibles Non Conventionnels), les pyrogènes qui provoquent de la fièvre, les endotoxines, les allergènes.(12)

#### ***II.3.2.1 Contamination Particulaire :***

Cette contamination regroupe les substances qui n'entrent pas dans la composition des produits fabriqués (principe actif ou excipient).

Ces contaminants proviennent donc des machines, des équipements annexes, de la maintenance, du personnel ou de l'atmosphère ambiante.



**Figure 6:: Image fibre textile (13)**

Les particules sont caractérisées par leur diamètre exprimé en micromètres ( $\mu\text{m}$ ).

La contamination particulaire est mesurée en nombre de particules par unité de volume.

Cette mesure est réalisée à l'aide d'un compteur de particules. Cette mesure conduit à la classification des zones d'atmosphères contrôlées (ZAC) dans les bonnes pratiques de fabrication.(12)

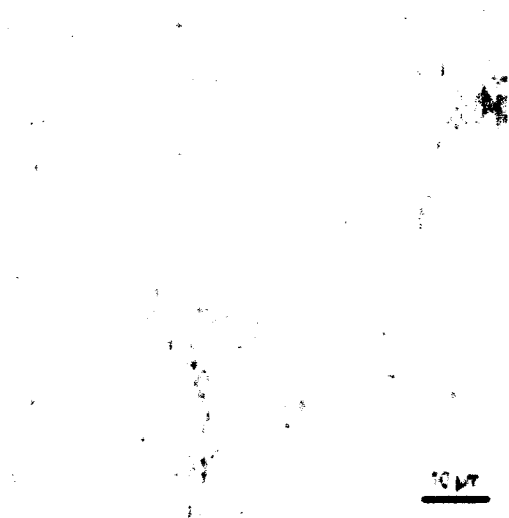
**Tableau 1: Classification particulaire des ZAC selon les BPF européen 2015 (4)**

Classe de ZAC	Au repos		En activité	
	0,5	5	0,5	5
Taille des particules ( $\mu\text{m}$ )				
A	3500	0	3500	0
B	3500	0	350000	2000
C	3500	2000	3500000	20000
D	3500000	20000	Non défini	Non défini

### *II.3.2.2 Contamination Microbiologique :*

Ce type de contaminants regroupe l'ensemble des organismes vivants de petite taille tels que les levures, moisissures, bactéries (E.coli, Salmonella, Vibriion cholérique, Shigella, Campylobacter fetus...), virus (virus de l'hépatite...). Dans des conditions favorables de température, d'humidité, de PH, de milieu nutritif, ces microorganismes ont la particularité de se multiplier très rapidement. Ils colonisent les surfaces et créent des Bio films peuvent être détectés et quantifiés par des techniques de microbiologie.

Au sein d'un organisme, un microorganisme peut présenter un risque infectieux, pouvant entraîner une maladie ou un risque toxique (production d'une toxine).



**Figure 7:: Bactérie, E Coli (14)**



**Figure 8: Moisissures, Aspergillus(14)**

La contamination microbiologique est mesurée en nombre d'UFC (unité formant colonie). Cette mesure permet la classification des zones d'atmosphères contrôlées (ZAC) dans les bonnes pratiques de fabrication.(12)

**Tableau 2: Classification microbiologique des ZAC selon les BPF européen (4)**

Classe	Echantillon d'air UFC/m <sup>3</sup>	Boîte de pétri (diamètre 90cm) UFC/4heures	Boîte de contact (diamètre 55cm) UFC/plaque	Empreinte de gant (5 doigts) UFC/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	1
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—



### ***II.3.2.3 Contamination Chimique :***

La contamination chimique consiste en la présence d'éléments chimiques indésirables de concentration plus ou moins importante pouvant aller jusqu'à la contamination moléculaire (exprimée en ppm). Les contaminations chimiques peuvent être présentes sous forme de fines particules, aérosols ou gaz.

La contamination croisée est souvent classée dans la contamination chimique. En effet, il s'agit de la contamination généralement chimique, d'un produit par un autre, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un équipement de production. Cette contamination peut se produire lors de la fabrication simultanée de deux produits dans des zones voisines ou lors de la fabrication successive sur les mêmes équipements.

Parmi les contaminants les plus dangereux, on trouve les substances hautement sensibilisantes, les préparations biologiques contenant par exemple des organismes vivants, certaines hormones, les cytotoxiques ou d'autres médicaments hautement actifs (BPF chapitre5) (4)

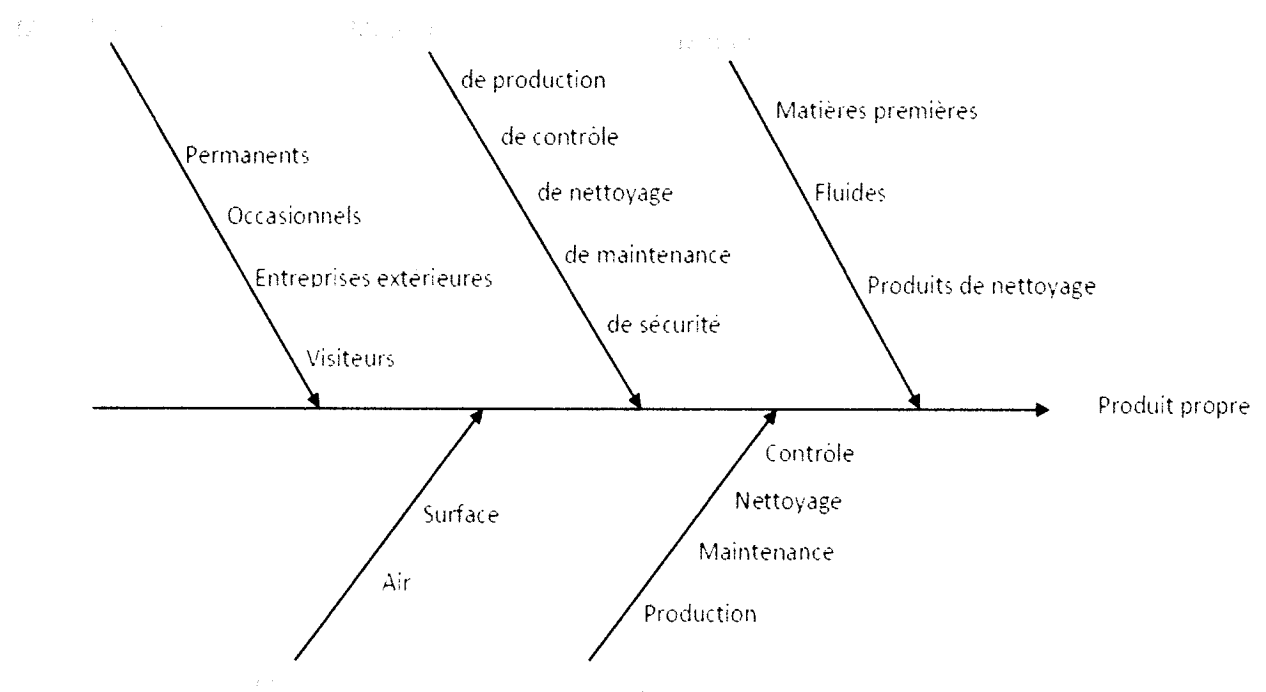
### **II.3.3 Les sources et vecteurs de contamination :**

Les sources et les vecteurs de contamination sont multiples :

- ❖ Personnes
- ❖ Equipements de production
- ❖ Environnement : air ambiant, cloisons, sol, plafond, surfaces...
- ❖ Fluides : eau, gaz, air comprimé, produits chimiques
- ❖ Matières premières produits en cours de fabrication, produits finis .

La contamination générée par une personne est très importante. Le nombre de particules ( $\geq 0,3\mu\text{m}$ ) émises par minute par une personne peut varier d'environ 100000 au repos à 30 millions en forte activité. De même que le nombre d'UFC émises par minute qui varie de 100 à 5000 suivant l'activité.

Afin de maîtriser la contamination, les entreprises pharmaceutiques utilisent généralement l'approche des 5M car cette approche permet d'identifier l'ensemble des paramètres à maîtriser pour fabriquer un médicament avec le niveau de propreté requis.(12)



**Figure 9: Approche 5M pour déterminer les sources et vecteurs de contamination (12)**

Cas de la contamination croisée :

La contamination croisée est un risque important à maîtriser dans l'industrie pharmaceutique. Deux approches peuvent être mises en place : la séparation des activités dans l'espace ou par le temps. (12)

#### **II.3.4 la contamination en production :**

Sur un site de production, la contamination croisée peut avoir lieu à différentes étapes décrites dans la figure 10 (12) :

##### **❖ Des matières :**

- Erreur sur les matières premières approvisionnées,
- Mauvais aiguillage des matières dans les ateliers,
- Erreur sur les matières premières pesées,
- Utilisation de matériel sale,
- Nettoyage des locaux non conforme,
- Transport d'un contaminant issu d'un autre atelier

##### **❖ Des documents :**

- Mélange de documents entre plusieurs lots successifs ou entre des lots produits dans les différents ateliers,
- Le document « volants » : ticket de pesée, étiquettes, fiches de suivi,... peuvent être facilement perdus ou mélangés.

##### **❖ Au niveau du **conditionnement**, la contamination provient :**

- D'erreurs sur les articles de conditionnements approvisionnés
- De l'utilisation de matériel sale
- D'un nettoyage des locaux non conforme
- De la présence de contaminants issus d'un autre atelier

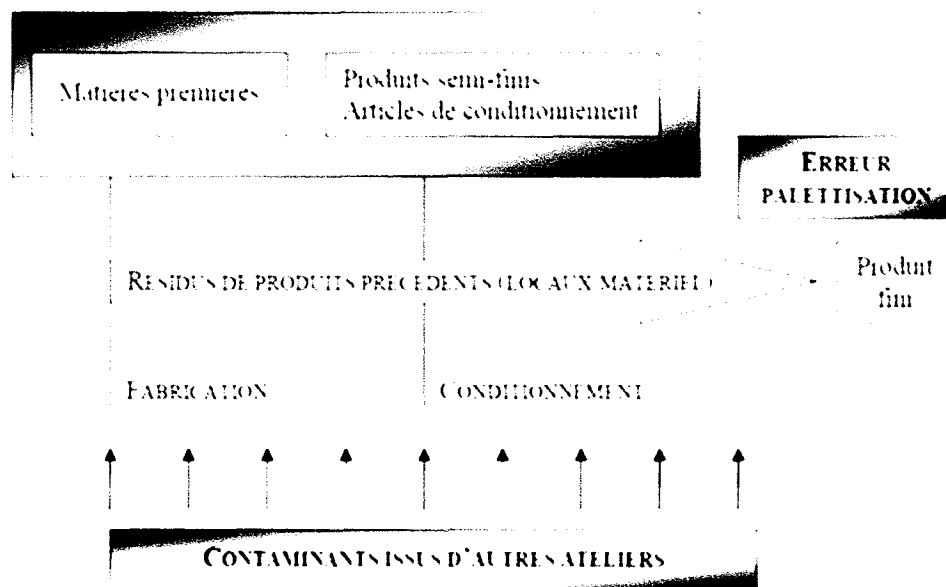


Figure 10: les sources de contamination croisée en production (12)

### II.3.5 Les facteurs aggravants de la contamination

Certains facteurs comme l'électricité statique ou comme le vide interviennent directement dans certains processus de contamination, dans ce cas ils sont combattus au même titre que les contaminants.(12)

### II.4 Lutte contre la contamination:

Le nettoyage et l'éradication de la contamination n'échappe pas au schéma global et largement répandu de toute lutte, à savoir : le traitement **préventif** et **curatif**.

La validation doit être conduite dans un **environnement maîtrisé**.

#### **II.4.1 Traitement préventif : (4)**

La prévention est sans doute le meilleur moyen de lutter efficacement contre toute source de contamination liée à l'environnement, et ce quelque soit la nature des contaminants (bactériologique, chimique ou particulaire). Une maîtrise préventive de la contamination et une connaissance accrue de celle-ci permet d'optimiser le nettoyage et de cibler ce dernier au niveau de la contamination non liée à l'environnement.

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

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

##### ***II.4.1.1 Etablir des barrières anticontamination autour de l'activité protégée :***

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

Quelques concepts de base peuvent être appliqués(BPF Européen 2015 Chapitre 3 ):

- Limiter la surface exposée aux contaminations : les parties de l'équipement qui ne servent pas directement à la fabrication sont implantées hors de la zone sensible et situées en zone dite technique.
- Favoriser l'élimination de la contamination, en continu - traitement des fluides air/eau – ou par le nettoyage.

- Limiter l'entrée de contaminants par la création de « sas personnel ».
- Choisir un revêtement propre adapté à l'activité de fabrication dans laquelle il est impliqué et changer ces vêtements autant que de besoin. Des équipements de protection supplémentaires pour la tête, le visage, les mains et les bras, doivent être portés si nécessaire, afin de protéger les substances actives et les intermédiaires de toute contamination.(12)

La création de zone à atmosphère contrôlée (ZAC) est également une barrière anticontamination.

Cependant ces zones nécessitent le traitement de l'air (filtres, ventilateur, conduits, humidificateur, résistances chauffantes...) parfois coûteux.

Des gradients de pression décroissants des zones sensibles vers les moins sensibles permettront de lutter efficacement contre la contamination aéroportée.

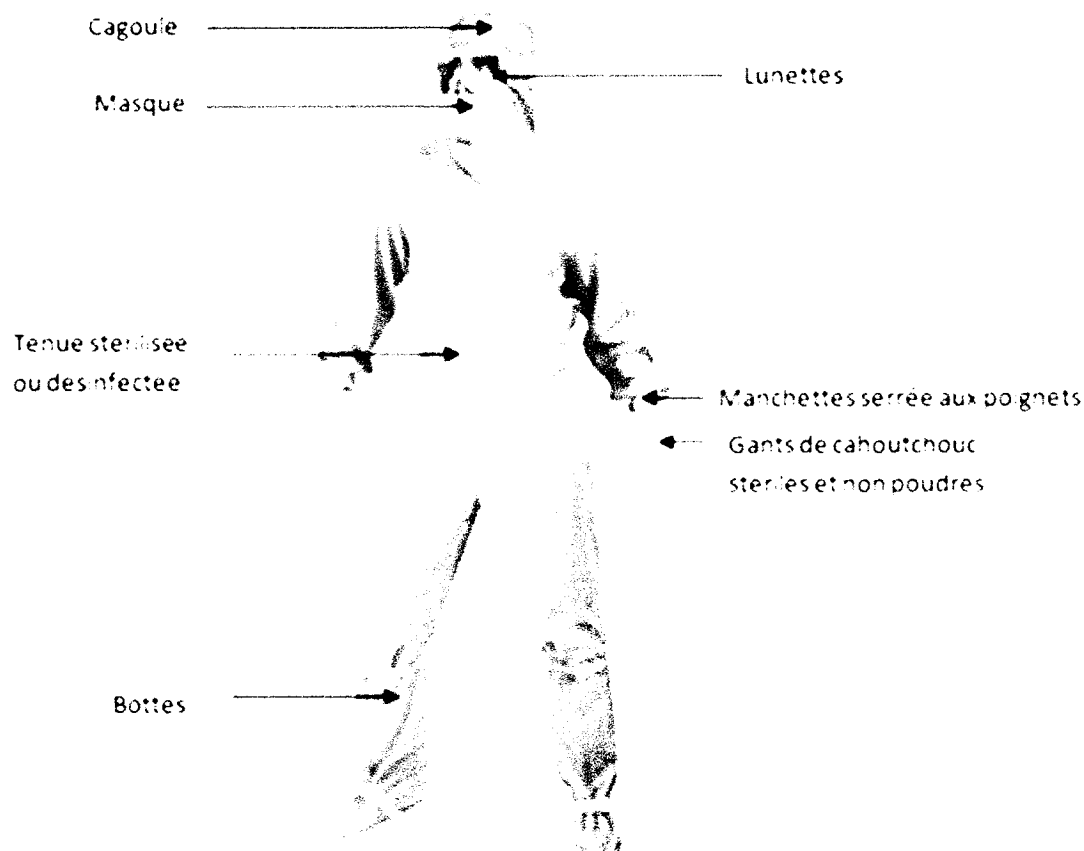
#### *II.4.1.2 Limiter la génération de contaminants par l'activité elle-même :*

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

- Matières premières
- Equipements
- Méthodes
- Personnel
- Locaux

Le chapitre 2 du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication européen précise que le personnel doit être protégé vis à vis du produit fabriqué. Ce chapitre s'intéresse aussi

bien aux tenues de travail et de protection des opérateurs qu'à la santé et l'hygiène de ces derniers (lavage des mains, charlotte, port de masque...). Le personnel doit être formé aux mesures d'hygiène et avoir les moyens de les appliquer.



**Figure 11: tenue vestimentaire adaptée au travail en classe A et B (15)**

#### **II.4.1.3 Organiser les flux de matières et personnels :**

Il est nécessaire de maîtriser les flux de matières et le flux des personnels d'exploitation. Le flux des personnels et matériels de maintenance, vecteurs importants de contamination, devra être organisé. Les matières premières et les produits finis ne devront jamais se croiser afin d'éviter toute contamination.

#### **II.4.2 Traitement curatif (16) :**

Le nettoyage est l'élément principal du traitement curatif afin de limiter de façon significative les risques de contamination. Le nettoyage est une étape clé et obligatoire de tout procédé de fabrication. Il est garant de la qualité des produits fabriqués.

Dans tous les cas, les surfaces de travail et le matériel en contact avec les produits en cours de fabrication sont potentiellement sources de contamination directe entre produits et doivent par conséquent être nettoyés.

Les BPF précisent que « tous les éléments du matériel en contact avec les produits sont nettoyés de manière à éviter les risques de contamination croisée pendant la fabrication, mais aussi les altérations pouvant être occasionnées par les bactéries et les moisissures. Des procédures devront être établies pour chaque type de produit fabriqué et de matériel utilisé. »



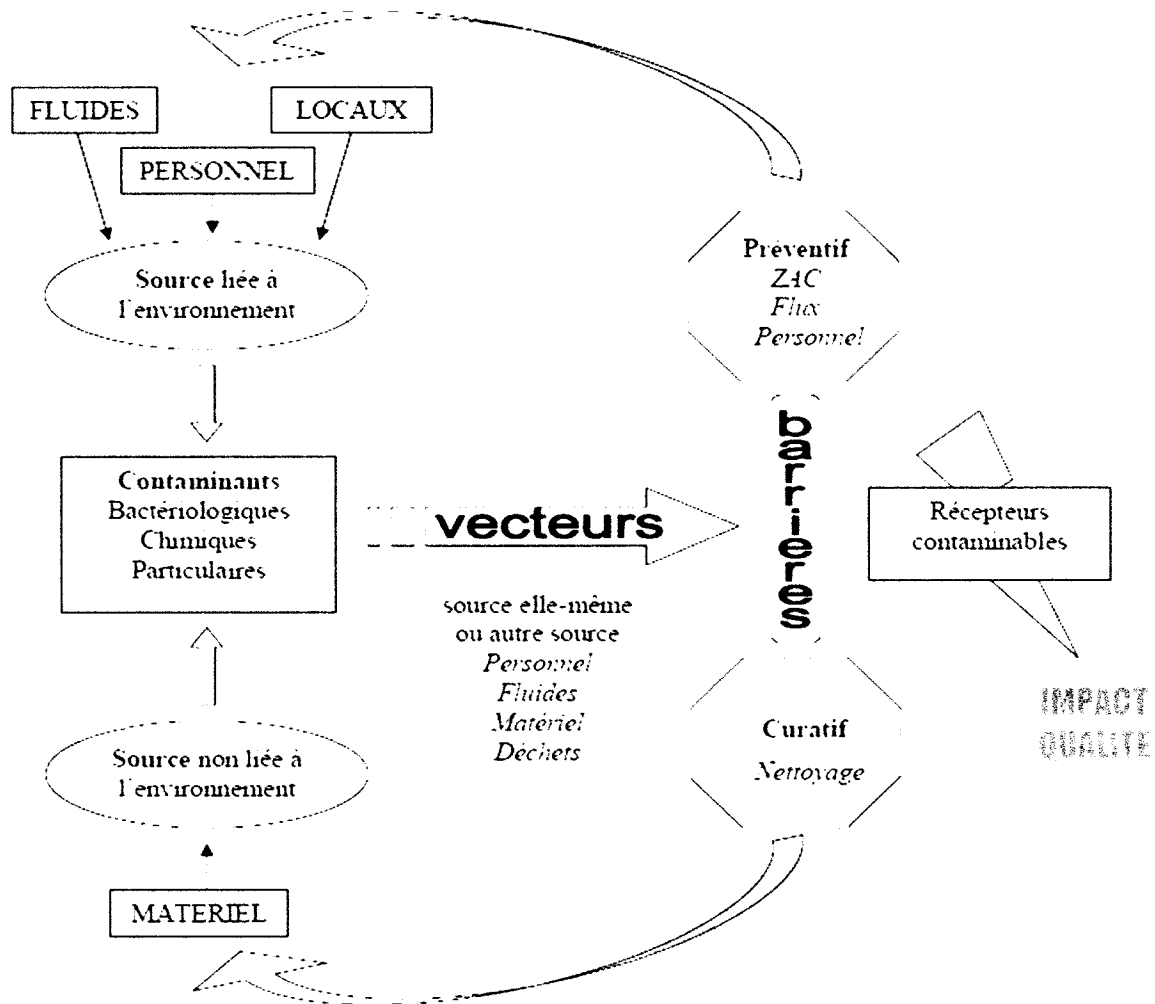


Figure 12: lutte contre la contamination(16)

## II.5 Les détergents :

### II.5.1 Définition :

Un **détergent** est un « produit dont la composition chimique est spécialement étudiée pour le nettoyage selon un processus mettant en œuvre les phénomènes de détergence » (NF EN ISO 862)

On entend par **détergence** : « processus selon lequel des salissures sont détachées de leur substrat et mises en solution ou en dispersion. » (NF EN ISO 862).(17)

## II.5.2 Mode d'action des détergents :

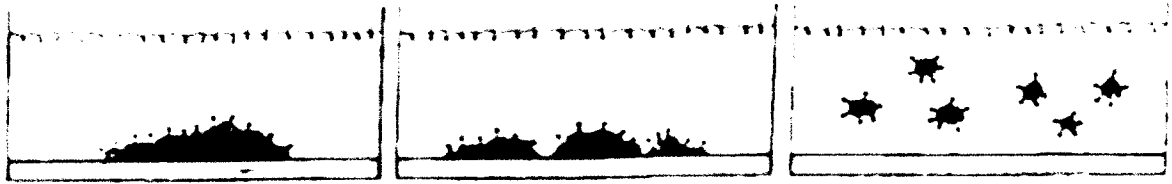


Figure 13: Mécanisme d'élimination des souillures (16)

Surface / Souillure + Détergent  $\longrightarrow$  Souillure / Détergent + Surface / Détergent

### II.5.2.1 Le mouillage :

Le mouillage peut être considéré comme une pré-étape dans la séparation souillure/surface.

Ceci est rendu possible grâce à l'abaissement de la tension inter-faciale favorisé par les agents de surface contenus les solutions détergentes.

### II.5.2.2 Déplacement de la souillure :

Ce déplacement est dû à un abaissement de la tension interraciale au niveau de l'interface (surface/souillure). La désorption de la souillure et l'absorption du détergent sur les surfaces est donc rendu possible.

### II.5.2.3 Maintien de la souillure à l'écart de la surface :

Le rôle du produit détergent est donc d'éviter que la souillure ou salissure ne se redépose sur le support, permettant ainsi de garantir un nettoyage efficace et maintenir une surface propre.

Deux mécanismes peuvent être mise en évidence afin de maintenir le souillure à l'écart d'une surface propre :

**II.5.2.3.1 La saponification** : transformation des triglycérides et acides gras hydrophobes en savons alcalins.

**II.5.2.3.2 L'émulsification** : Suspension stable à l'état de particules. le détergent agit par diminution de la tension interraciale souillure/eau.

Un film inter facial va se constituer, entraînant une polarisation et évitant une réagglomération due aux forces de répulsion électriques.

### **II.5.3 Choix d'un détergent: (17)**

Un détergent doit avoir les qualités requises afin d'obtenir un nettoyage efficace. La composition chimique va influencer directement le choix du détergent. Le détergent doit pouvoir répondre aux critères suivants :

- **Nature et état des souillures** : organiques ou minérales, humides ou séchées.
- **Nature du matériel** ou du support : aucune altération du matériel ne doit avoir lieu.

Le maintien de l'intégrité de la surface est le facteur critique (en particulier pour les joints et appareils de mesure)

- **Qualité de l'eau utilisée** : une eau avec une dureté élevée nécessitera la présence des complexants . Une eau trop acide et agressive nécessitera des inhibiteurs de corrosion.
- **Mode de nettoyage** : un nettoyage sans intervention manuelle permet d'utiliser des produits plus corrosifs.
- **Toxicité** : un détergent doit être le moins toxique possible pour le personnel mais également le plus respectueux possible de l'environnement.
- **L'efficacité du détergent** : il faut éviter au maximum de multiplier les étapes de nettoyage. Un détergent devra avoir un bon pouvoir mouillant, émulsionnant, anti-redispersion.

Il devra être stable à des températures élevées. Son rinçage et son élimination devront être aisés.

• **DéTECTABLE** : un bon détergent doit pouvoir être dosable à de faibles concentrations. Ce paramètre est requis dans le cas de la validation du nettoyage.

Le choix d'un produit détergent est donc critique et conditionne le résultat après le procédé de nettoyage. Il est important de déterminer la nature des résidus à nettoyer mais également d'adapter le type de nettoyage. (18)

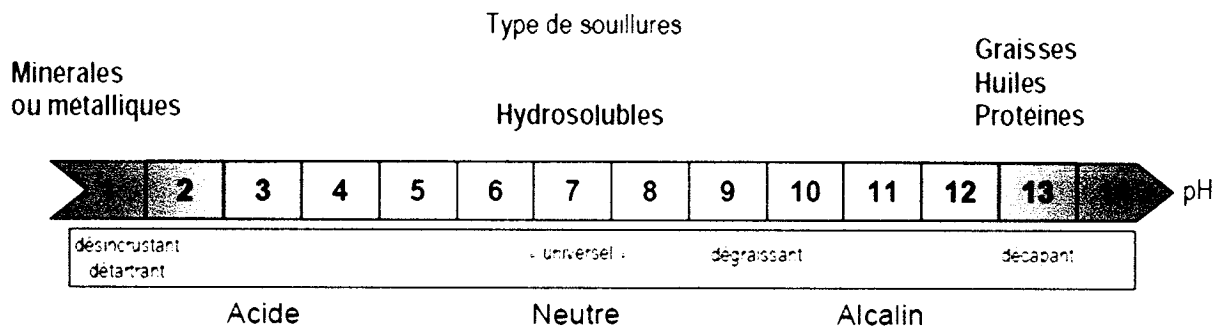


Figure 14: Choix d'un détergent (19)

#### II.5.4 La classification des détergents: (17)

La majorité des détergents sont constitués de deux catégories de produits, dans les proportions suivantes :

80 à 95% de sels minéraux (acides ou alcalins) et 5 à 20% de constituants organiques (tensioactif, dispersant, séquestrant, chélatant). Les détergents sont classés en deux catégories: les alcalins et les acides

##### ❖ Les détergents alcalins

Ils sont majoritairement utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Ce sont des produits contenant des bases ou des sels minéraux alcalins avec un pH supérieur à 10. Ils agissent sur les souillures en modifiant les caractéristiques physiques du dépôt

ce qui augmente la solubilité et l'hydratation du dépôt et facilite son élimination. Ils sont adaptés pour les souillures organiques (matières grasses...). L'action combinée avec des tensioactifs qui abaissent les tensions superficielles de l'eau, améliore leur pouvoir de détergence. Les produits plus caustiques seront utilisés pour les nettoyages automatisés, dans le cas d'un nettoyage manuel on emploiera des produits plus faibles. Les plus utilisés contiennent de **l'hydroxyde de sodium, de l'hydroxyde de potassium ou des carbonates de potassium.**

❖ **Les détergents acides :**

Leur pH est inférieur à 4 et ils sont préconisés pour des souillures de nature minérale. Ils agissent par leur pouvoir de dissolution sur les dépôts minéraux. Ils peuvent être plus ou moins corrosifs en fonction des concentrations utilisées et nécessitent des précautions lors de la manipulation. Les plus utilisés contiennent de **l'acide phosphorique, de l'acide nitrique ou l'acide chlorhydrique dilué.**

Dans la composition des détergents on rajoute des tensioactifs, des produits séquestrants ou chélatants. Ces produits sont soit utilisés seuls, dilués dans l'eau pour les souillures hydrosolubles ou soit introduits dans les solutions détergentes acides ou basiques pour améliorer leur action.

Les tensioactifs ont une structure amphiphile avec une partie lipophile et une partie hydrophile. Cette structure leur confère des propriétés différentes en fonction de la proportion de chaque partie. Le rôle essentiel d'un tensioactif est de diminuer la tension superficielle de l'eau en créant des structures micellaires autour de la souillure. Les propriétés des tensioactifs exploitées pour de la détergence sont les suivantes: mouillantes, émulsionnantes, solubilisantes, détergentes

On distingue les tensioactifs anioniques, cationiques et amphotères des tensioactifs ne s'ionisant pas dans l'eau, les tensioactifs dits «non ioniques».

Tableau 3: Les différents types des tensioactifs (17)

Les familles de TA	Description	Mode d'action propriétés
<b>TA anioniques</b>	Partie lipophile volumineuse  Tête hydrophile chargée -	Action en milieu alcalin  Incompatibles avec les cationiques  Propriétés détergente, mouillante, moussante, émulsionnante
<b>TA cationiques</b>	Partie lipophile volumineuse  Tête hydrophile chargée +	Action en milieu alcalin  Incompatibles avec les anioniques  Détergent, bactéricide
<b>TA amphotères</b>	Combinaison des caractères anionique et cationique s'exprimant en fonction de pH	Action en milieu acide et alcalin  Détergent, moussant, bactéricide
<b>TA non ioniques</b>	Liaison ester, éther ou amide	Ils sont hydrophiles ou lipophiles en fonction de l'importance des parties

## II.6 La désinfection :

### II.6.1 Définition :

**Désinfection:** opération, au résultat momentané, permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus indésirables, en fonction des objectifs fixés (Norme NF T72-101). (17)

Lorsque sont fixés des objectifs en matière de contamination microbienne, il faut mettre en œuvre un procédé antimicrobien. On distingue deux types de procédés :

- **La stérilisation**
- **La désinfection** mettant en jeu des désinfectants

La désinfection intervient à la suite des procédés de nettoyage par le détergent. Deux grands types de désinfection existent :

- Les **techniques physiques**, qui utilisent de la vapeur ou de l'eau chaude. Ces techniques sont réservées à un usage limité car engendrent des coûts et des problèmes techniques de mise en œuvre importants.
- Les **techniques chimiques** mettent en œuvre des produits désinfectants.

Les formulations désinfectantes sont constituées pour la plupart d'associations qui permettent d'obtenir un **effet synergique**. Elles peuvent être **combinées au produit détergent** pour des raisons évidentes de gain de temps, de simplification, d'économie et de dosage, mais uniquement pour les surfaces faiblement souillées : rappelons que la désinfection est d'autant plus efficace que la surface est peu souillée. Si tel n'est pas le cas, il conviendra de séparer ces deux étapes.

## II.6.2 Le choix du désinfectant :

Le choix du désinfectant se fait en fonction du besoin, le produit doit présenter une activité désinfectante. Elles permettent de définir l'activité désinfectante du produit en fonction des objectifs fixés:

- bactéricidie,
- fongicide,
- virucide,
- sporicidie.

Les autres critères de désinfection sont ceux déjà évoqués pour le choix d'un détergent. (17)

Si le nettoyage s'impose quelle que soit la forme pharmaceutique, la désinfection ne concerne que certains produits pour lesquels une qualité microbiologique est nécessaire. Après avoir sélectionné les méthodes de désinfection adaptées à l'objectif à atteindre, la validation de la désinfection commence par une première étape de validation en laboratoire, en contrôlant l'activité antimicrobienne sur des souches spécifiques du site, les plus résistantes ou les plus représentatives. (20)

Lors de la validation en laboratoire, pour se rapprocher des conditions réelles, il faut faire varier les paramètres suivants :

- ❖ Temps de contact
- ❖ Température
- ❖ Souches isolées et/ou caractéristiques du site

A ce stade, l'efficacité du couple désinfectant/méthode est vérifié, voir optimisé.



L'efficacité peut alors être chiffrée en terme de réduction des concentrations microbiennes initiale et finale.

Cette première étape est complétée par la validation sur site. L'objectif de cette étape est d'évaluer les performances du procédé de désinfection sur les surfaces dans les conditions réelles d'application. L'efficacité du procédé de désinfection sera évaluée en mesurant la réduction de la population microbienne sur les surfaces.(20)

## **II.7 Le nettoyage :**

### **II.7.1 Principe : (21)**

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

Les opérations de nettoyage ont pour objectif d'éliminer toutes traces de souillures ou contaminations de manière à garantir un risque maîtrisé de contamination croisée.

Comme nous l'avons vu précédemment, les souillures peuvent être d'origine chimique, particulaire ou microbiologique. Le nettoyage a pour objectif de les éliminer de manière efficace.

La nature des souillures va directement conditionner le nettoyage que ce soit aussi bien au niveau du détergent utilisé que de la manière technique dont le nettoyage est réalisé.

D'une manière générale on peut noter que :

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

L'état final du matériel après nettoyage est directement lié à la nature de la souillure, à la nature du détergent utilisé, à la configuration du matériel, ainsi qu'à la manière dont le nettoyage est réalisé.

## **II.7.2 Les différentes MÉTHODES DE NETTOYAGE : (21)**

On distingue deux types de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique :

- Le **Nettoyage Automatique**, appelé aussi nettoyage en place : **NEP**,
- Le **Nettoyage Manuel**.

### ***II.7.2.1 Nettoyage manuel :***

Ce type de nettoyage peut se définir comme le nettoyage direct d'un équipement à la suite d'une action mécanique couplée ou non à l'action chimique de produits comme les détergents et les désinfectants.

Quelque soit les outils utilisés, le résultat obtenu, après nettoyage, est directement conditionné par la bonne application et le stricte suivi des procédures de nettoyage établies. Le réglage des paramètres de contrôle (pression, concentration, température, temps...) sont sous la seule responsabilité de l'opérateur. L'efficacité de ce type de nettoyage est assurée par la bonne application par l'opérateur des procédures de nettoyage.

Le principal avantage de ce type de nettoyage est le ciblage des zones critiques du matériel difficilement atteignables avec d'autres types de nettoyage. Le principal inconvénient est le manque de reproductibilité de la méthode.

### ***II.7.2.2 Nettoyage automatique :***

Ce type de nettoyage ne nécessite aucune intervention humaine. Il est entièrement automatisé.

Très souvent ce type de nettoyage est assimilé au nettoyage en place (NEP) ou CIP (Clean In Place).

Ce procédé ne requiert aucun démontage préalable du matériel. Il est réalisé soit par aspersion, soit par circulation des fluides ou solvants. L'enchaînement des opérations s'effectue dans des conditions prédéterminées. Les fluides proviennent d'une station de nettoyage en place, pilotée par un automate programmable. Ceci permet d'assurer la reproductibilité du nettoyage.

Bien que l'intervention de l'opérateur soit réduite au minimum, il est primordial de superviser le bon déroulement du nettoyage notamment en contrôlant les enregistrements séquentiels.

Le développement et la conception d'un système de NEP sont particulièrement adaptés aux formes liquides ou semi-liquides.

Ce type de nettoyage nécessite cependant des installations lourdes et coûteuses et n'est pas forcément adapté pour les industries ou atelier

### **II.7.3 Avantages et inconvénients des deux types de nettoyages : (11-23)**

Les procédés de nettoyage automatisés (NEP : nettoyage en place) sont réputés plus faciles à valider que les procédés de nettoyage manuels car ils sont plus reproductibles. Lors de la validation de l'interface utilisateur, le bon déroulement de la séquence des opérations, les alarmes, le monitoring et l'enregistrement des paramètres seront particulièrement étudiés.

Le nettoyage manuel nécessite la mise en place de procédures détaillées, mais aussi d'une formation et d'une qualification des opérateurs plus poussées que pour le NEP. Les modalités de requalification périodique des opérateurs seront également étudiées en détail.

### **II.7.4 Etude comparative des méthodes de nettoyage :**

Le tableau suivant est un comparatif des deux méthodes :

Tableau 4: Comparaison du nettoyage automatique avec le nettoyage manuel (22)

Paramètres	Nettoyage manuel	Nettoyage automatique
<b>Temps</b>	Rapide Temps de latence entre les étapes peut varier	Temps élevé Temps de latence mieux contrôlé
<b>Force</b>	Force élevée Difficile à quantifier Non uniforme Difficilement reproductible	Force selon besoin Difficile à quantifier Uniforme et reproductible
<b>Concentration</b>	Faible : risque pour le personnel Détergent peu toxique	Formules plus agressives
<b>Température</b>	Non contrôlée + risque variable	Plus élevée Mieux contrôlée

Il existe un type de nettoyage intermédiaire, on parle de **Nettoyage semi automatique**, c'est un enchainement d'opérations manuelles et automatiques.

Généralement les étapes de préparation de solutions détergentes, le démontage partiel pour la mise en place du système de lavage, ainsi que l'étape de pré rinçage sont le plus souvent manuels.

### II.7.5 Modélisation du nettoyage : (16)

La réaction d'élimination des souillures ou nettoyage s'effectue selon une réaction du premier ordre. La réaction du premier ordre sous entend que la vitesse avec laquelle la souillure s'élimine est directement proportionnelle à la quantité de souillure restante.

Mathématiquement, cette réaction peut s'exprimer sous la forme :

$$\frac{\delta Q}{\delta t} = -K \times Q$$

Q : quantité de souillure par unité de surface

t : temps durant lequel le nettoyage est effectué

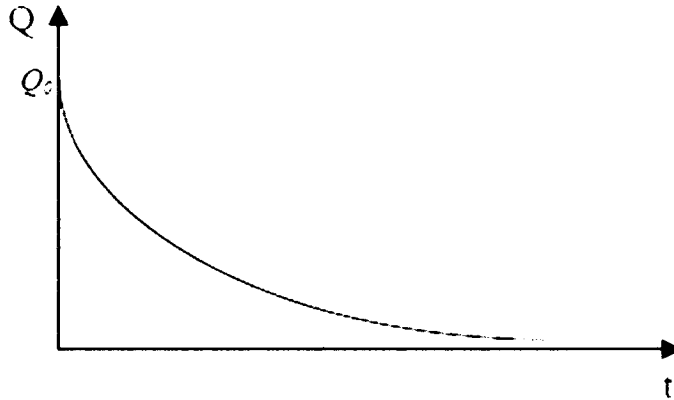
K : constante de nettoyage

La résolution de cette équation différentielle de premier ordre aboutit à une solution de forme exponentielle :

La cinétique d'élimination de la souillure obéit donc à une loi décroissante de type exponentielle. Ceci implique que le nettoyage parfait ne peut être atteint qu'après un temps infini de lavage ou nettoyage, et que par conséquent, il demeurera toujours une quantité résiduelle, aussi minime soit elle, après une étape de nettoyage.

Ainsi il est important de fixer les critères à atteindre avant d'entreprendre toute procédure de nettoyage.

$$Q = Q_0 e^{-K.t}$$



**Figure 15 : MODELISATION DE NETTOYAGE**

### **II.7.5 Paramètres influençant le nettoyage : (16)**

#### **II.7.5.1 Nature et type de souillure :**

Ce paramètre est sans doute un des plus importants dans l'élaboration d'une procédure de nettoyage. La nature de la souillure va conditionner le choix et le type de détergent à utiliser.

Une classification simple permet dans un premier temps de guider et d'orienter le choix d'un détergent.

L'âge des souillures influe nettement sur la nettoyabilité des surfaces.

La teneur en eau des souillures a un impact sur la vitesse de nettoyage. Une souillure desséchée s'élimine plus difficilement qu'une souillure hydratée. Ce facteur est important à prendre en compte lors de la définition des procédures de nettoyage. Il est primordial de définir un temps de latence maximal entre la fin de la production et le début du nettoyage, afin d'assurer une bonne reproductibilité des procédés de nettoyage.

### ***II.7.5.2 Nature de la surface :***

Le second paramètre critique ayant un impact sur les procédés de nettoyage est la nature de la surface à nettoyer. La composition du support et son état (neuf, usée, impacté..) influencera la

vitesse de nettoyage.

L'état de la surface peut être relié directement à la rugosité de la surface. Une surface abîmée ou usée voit sa rugosité, en général, augmentée. La rugosité est donc le principal paramètre ayant une influence sur la vitesse de nettoyage et par conséquent son efficacité.

Les souillures peuvent épouser les contours des rugosités, augmentant d'autant plus la surface de contact pour de nouvelles souillures et engendrant ainsi une forte adhésion

### **II.7.6 paramètres de la méthode de nettoyage : (16)**

Les paramètres de la méthode ou procédure de nettoyage sont également des facteurs importants influant sur la vitesse de nettoyage donc sur sa durée.

Quatre paramètres sont à considérer lors de la mise en œuvre d'une procédure de nettoyage.

Ces paramètres sont subséquents à la nature de la souillure ainsi qu'à la nature et à l'état du matériel sur lequel la souillure adhère. En effet, une fois la souillure et le matériel identifiés, le détergent sélectionné, la variation de ces paramètres peut assurer un non reproductibilité du nettoyage.

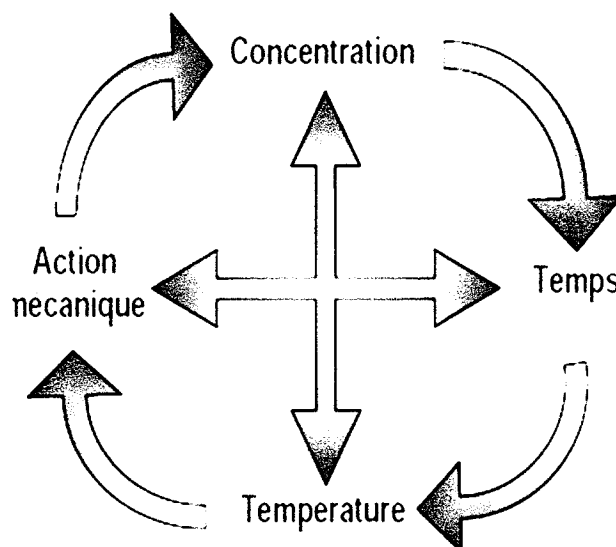
Ces paramètres sont :

- **Le temps** durant lequel le nettoyage est effectué. Les réactions chimiques aboutissant au nettoyage ne sont jamais instantanées. Rappelons que la quantité de souillure résiduelle lors du nettoyage est fonction du temps.
- **La température.** Comme toute réaction chimique, une augmentation de la température a pour conséquence une augmentation de la vitesse de réaction (loi d'Arrhenius). L'élévation de la température a également un rôle dans l'abaissement de la tension superficielle, la solubilisation des graisses et la diminution de leur viscosité, l'augmentation de la turbulence qui atteint son maximum à ébullition.
- **L'action mécanique.** Cette action permet d'augmenter et de faciliter le contact entre les salissures et la solution détergente. Cette action mécanique peut être provoquée par l'augmentation de la turbulence dans les canalisations, l'agitation des pièces à nettoyer, la pression exercée (action manuelle, nettoyeur haute pression). D'une manière générale, l'action mécanique tend à augmenter la vitesse d'écoulement, réduisant ainsi l'épaisseur de la couche limite et améliorant le transfert de détergent jusqu'à la souillure mais également tend à augmenter la contrainte de cisaillement exercée par la solution sur la souillure.
- **L'action physico-chimique (concentration).** Tout détergent possède une concentration optimale d'utilisation, déterminée lors d'essais par le fournisseur. Une fausse idée reçue serait de dire que plus le détergent est concentré, plus il est efficace.

En effet au dessus d'une certaine concentration, des difficultés de rinçage peuvent être observées, des traces peuvent subsister et une toxicité tant pour l'opérateur que pour l'environnement peut apparaître. En règle générale, les détergents sont utilisés à une concentration de 2 à 5%.

Ces paramètres peuvent être résumés de la manière suivante :





**Figure16: Cercle de SINNER (16)**

La combinaison de ces quatre facteurs peut être variable. Cependant toute diminution d'un ou plusieurs facteurs doit être compensée par une augmentation des autres afin d'obtenir une efficacité similaire.

# Chapitre 03

### **III. Chapitre 03 : validation de nettoyage :**

---

#### **III.1 Définition de la validation du procédé de nettoyage :**

Valider un procédé de nettoyage, c'est démontrer, de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans les conditions préétablies, une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée, ceci de manière reproductible. (10)

Selon les BPF, la validation du nettoyage est « la preuve documentée qu'une procédure de nettoyage approuvée fournira des équipements adaptés à la fabrication de médicaments ». (4)

#### **III.2 Les objectifs de la validation de nettoyage : (10)**

La validation du nettoyage garantit que les procédés de fabrication sont mis en œuvre dans des locaux et avec du matériel propre. Historiquement, la validation du nettoyage est née dans le domaine de l'industrie chimique dans un souci de sécurité, afin de diminuer les risques toxicologiques qui peuvent être provoqués par le passage d'un produit dans un autre. Par la suite, elle s'est étendue à l'ensemble de l'industrie pharmaceutique.

La validation du nettoyage doit être considérée comme l'un des moyens mis à disposition du fabricant pour lutter contre les risques de contamination en général et contre le risque de contamination croisée entre produits. Ce moyen fait partie des actions d'assurance qualité communément mises en œuvre.

#### **III.3 Les différents types de validation**

Trois types de validation sont envisageables dans l'annexe 15 des BPF.

##### **III.3.1 Validation prospective :**

Les phases de validation sont préalables à la mise sur le marché de nouveau produit. Il est admis que cette validation s'effectue sur trois nettoyages consécutifs

### **III.3.2 Validation concourante, simultanée ou concomitante :**

De façon exceptionnelle, il peut être accepté que les phases de validation s'effectuent (ou se terminent) alors que le produit est déjà sur le marché. Par ailleurs la démarche reste la même que celle de la validation prospective.

### **III.3.3 3. Validation rétrospective :**

Sur des procédés dont on veut démontrer qu'ils sont stables, on peut utiliser les données historiques de routine pour la validation.

Comme ces données sont souvent moins nombreuses que lors des essais de validation, on fera porter l'étude sur un plus grand nombre de nettoyages.

Les validations prospectives et simultanées sont les plus fréquemment rencontrées.

En raison de la difficulté à démontrer un état stable sur des périodes parfois longues (10 à 30 nettoyages peuvent représenter plusieurs années de production), de plus ces 10 à 30 lots doivent être consécutifs, de nombreuses entreprises ont décidé de s'interdire l'utilisation de la validation rétrospective. (12-4)

### **III.4 Le contexte réglementaire :**

#### **III.4.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication européens :**

Les Bonnes Pratiques de Fabrication sont des notions obligatoires et essentielles à l'assurance de la qualité des produits de santé lors de leur fabrication. Elles sont établies par la commission européenne. Elles s'appliquent à la fabrication des médicaments à usage humain ou vétérinaire.

Les BPF constituent un référentiel réglementaire opposable lors des inspections des établissements pharmaceutiques par les autorités de tutelle.

En France, ces BPF constituent des recommandations d'applications obligatoires utilisées par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) lors des inspections.

Dans les BPF, chapitre 3 : Locaux et matériel, il est précisé que « leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreur et à permettre un nettoyage et un entretien efficace en vue d'éviter les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits ». Il est également précisé qu'ils doivent être entretenus soigneusement, nettoyés et désinfectés.

Chapitre 4 : documentation, « des procédures écrites et, le cas échéant, les comptes rendus des mesures prises et des résultats obtenus doivent être établis pour l'entretien, le nettoyage et la désinfection ».

Chapitre 5 : Production, un paragraphe concerne la prévention des contaminations croisées pendant la fabrication. Il est indiqué que des mesures techniques et organisationnelles appropriées doivent être prises et permettre de limiter les contaminations croisées.

La ligne directrice 15 des BPF concerne la Qualification et la Validation.

Le point 2 indique que toutes les activités de validation doivent être clairement définies et documentées dans un plan directeur de validation (PDV) ou documents équivalents. Concernant la documentation « un rapport renvoyant au protocole de qualification et/ou validation doit être élaboré ».

Le point 22 dit que « les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées. Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée ».

Un paragraphe concernant la validation du nettoyage précise que « les opérations de nettoyage doivent être validées en vue de confirmer l'efficacité de la procédure de nettoyage ». Les limites fixées doivent pouvoir être atteintes et vérifiées. Les méthodes analytiques doivent être validées et la limite de détection de la méthode doit être en accord avec la limite fixée. « Les intervalles entre l'utilisation et le nettoyage ainsi qu'entre le nettoyage et la réutilisation doivent être validés ». Il est également dit que « s'agissant des procédures de nettoyage applicables à des produits et des procédés similaires, la sélection d'une gamme représentative de produits et de procédés similaires est jugée acceptable. Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du pire cas qui tient compte des points critiques ». (4)

#### **III.4.2 current Good Manufacturing Practices (cGMP):**

Les current Good Manufacturing Practices sont l'équivalent des BPF aux Etats Unis. Tout comme ces derniers, les cGMPs décrivent les pratiques de production et les mesures à appliquer pour garantir la sécurité des produits de santé. Ces bonnes pratiques, sont des lois incluses dans le Code of Federal Régulation, sous le titre 21, chapitre 1, sous-chapitre C, partie 210 et 211 (21 CFR part 210, part 211). Ces documents sont utilisés par les inspecteurs de la FDA (Food and Drug Administration) lors de leurs inspections, pour donner ou renouveler un agrément à un établissement dans le but de vendre un médicament sur le sol américain.

Concernant le nettoyage les cGMPs exigent que: « le matériel et les ustensiles doivent être nettoyés, entretenus et en fonction de la nature du médicament désinfectés et/ou stérilisés à des intervalles de temps appropriés afin de prévenir les dysfonctionnements ou contaminations qui modifieraient la sécurité, l'identité, la force, la qualité ou la pureté du produit médicamenteux au-delà d'autres exigences établies. » (24)

#### **III.5 Que doit-on valider ?**

Les nettoyages critiques doivent être validés :

- ❖ Nettoyage inter lot, entre deux produits,

- ❖ Spécifiquement les surfaces en contact avec le produit.

En revanche, la validation du nettoyage n'est pas obligatoire pour les murs, les sols, les extérieurs des contenants... qui sont considérés comme non critiques. Mais attention toute surface en contact indirect avec le produit mais dont la proximité représente un risque significatif de transfert de produit et donc de contamination devra être incluse dans la validation. (25)

### **III.6 Les pré-requis à la validation de nettoyage :**

La validation du nettoyage ne peut se faire que sur des équipements préalablement qualifiés, comme cela est évoqué au point 22 des BPF : « les installations, systèmes et équipements qui seront utilisés doivent avoir été qualifiés et les méthodes d'essais analytiques doivent être validées ». (25)

#### **III.6.1 Qualification des équipements :**

##### *III.6.1.1 Définition :*

Qualifier un matériel, c'est apporter la preuve documentée que celui-ci est installé et fonctionne de manière reproductible, conformément à des spécifications préétablies (10). L'objectif final est de démontrer la fiabilité de fonctionnement, la maîtrise des résultats fournis. (26)

La qualification d'un équipement se fait en plusieurs étapes : (4)

- **La Qualification de Conception (QC)**
- **La Qualification d'Installation (QI)**
- **La Qualification Opérationnelle (QO)**
- **La Qualification de Performance (QP)**

### ***III.6.1.2 Qualification de Conception :***

Selon les BPF, cette étape est définie comme la « vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés ». (4)

Le but de cette étape, qui s'effectue au stade de projet, est, avant l'achat, de vérifier que le fournisseur a bien pris en compte tous les éléments définis dans le cahier des charges, en particulier sur le plan des BPF. Cette étape permet d'accepter, de refuser ou de demander des modifications sur le projet. Quand le projet correspond à la demande exprimée dans le cahier des charges, l'achat et la mise en place chez l'utilisateur peuvent être effectués. (12)

### ***III.6.1.3 Qualification d'Installation :***

Selon les BPF, elle est définie comme la « vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant ». (4)

Cette étape s'applique à une installation ou système neuf ou après une modification importante. Elle consiste en la vérification de tout ce qui est contenu dans le cahier des charges, et que l'on peut vérifier sans faire fonctionner l'installation. Sur le terrain, les protocoles et les rapports de cette étape sont souvent sous forme de check-lists. (12)

### ***III.6.1.4 Qualification Opérationnelle :***

Selon les BPF, elle est décrite comme étant la « vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent comme prévu sur toute la gamme d'exploitation ». (4)

La qualification opérationnelle a pour but de tester les performances « à vide » de l'équipement ou de l'installation. Attention le terme « à vide » doit se comprendre « sans le produit à fabriquer », mais la présence du produit doit être simulée, le plus



souvent avec de l'eau. A nouveau les critères d'acceptation sont donnés par les exigences du cahier des charges. (12)

#### ***III.6.1.5 Qualification de Performance :***

Selon les BPF, cette étape est décrite comme la « vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit». (4)

Dans cette étape l'équipement est utilisé avec le produit. Les tests et les essais de conformités sont réalisés sur le produit, si ce dernier a les caractéristiques attendues, alors la qualification de performance est conforme. (12)

#### **III.6.2 Qualification du personnel :**

La qualification du personnel est obligatoire selon les BPF : « Le personnel participant aux activités de validation doit avoir reçu une formation appropriée ». (4)

La démarche de qualification du personnel consiste à déclarer ou à confirmer la capacité d'une personne à occuper un poste de façon autonome. (27)

De plus les opérateurs doivent avoir le niveau de formation théorique et pratique adéquat. Cette qualification est d'autant plus importante que le nettoyage comporte des étapes manuelles. Les opérateurs devront être formés, évalués et faire l'objet d'une requalification périodique.(10) (27)

#### **III.6.3 Qualification des locaux :**

Avant la validation, il faut s'assurer que les caractéristiques environnementales des locaux sont spécifiées et maîtrisées, par exemple la contamination particulaire, la température, la pression, l'hygrométrie... La configuration des locaux doit être définie. Les points critiques et les surfaces difficilement accessibles doivent être précisés et documentés. (10)

### **III.6.4 Qualification du matériel et des agents de nettoyage :**

Qualifier un matériel de nettoyage, c'est prouver que ce matériel est adapté au mode de nettoyage, qu'il n'altère pas la surface à nettoyer, ne génère ni ne transfère de contaminants. Le matériel de nettoyage est sélectionné en fonction du niveau du risque pour le produit et l'environnement. Il doit être adapté aux surfaces à nettoyer, et si nécessaire réservé à l'usage exclusif d'un secteur bien déterminé.

Les agents de nettoyage doivent être achetés auprès de fournisseurs sélectionnés ou agréés par l'entreprise. Ceux-ci doivent transmettre pour les agents de nettoyage, en fonction de leur utilisation, la documentation suivante :

- **la composition qualitative,**
- **les données de sécurité,**
- **le mode d'emploi,**
- **une méthode de dosage,**
- **une méthode de recherche des traces.**

Les fournisseurs doivent aussi garantir la constance de la qualité des agents de nettoyage. (12)

### **III.6.5 Les critères d'acceptation :**

Le critère d'acceptation (CA) est la limite définissant la contamination maximale résiduelle acceptable.

Selon les BPF, « les teneurs limites en résidus, produits de nettoyage et contamination microbienne doivent logiquement être fixées en fonction des matériaux et des produits utilisés. Ces limites doivent pouvoir être atteintes et vérifiées ».

Les BPF ne fournissent pas de données chiffrées sur les exigences de nettoyage à atteindre. La fixation des normes est interne à chaque entreprise, en fonction du cas étudié. (4)

Pour chaque validation d'un procédé de nettoyage, il est important de déterminer quels sont les contaminants recherchés :

- **Principes actifs**
  - **Contamination microbiologique**
  - **Traces de produits de nettoyage**
  - **Produit de dégradation des principes actifs**
  - **Excipients**
  - **Particules, souillures solides, fibres**
- } **Fréquemment utilisés**
- } **Rarement utilisés**

Dans le cas d'une recherche de produit chimique les 3 critères d'acceptation les plus utilisés sont :

- Le critère d'acceptation basé sur la dose thérapeutique journalière
- Le critère d'acceptation basé sur la toxicité
- Le critère d'acceptation basé sur un jugement de valeur : 10ppm. A utiliser que si les 2 autres limites sont supérieures à cette limite. (11)

### **III.6.5.1 Critère d'acceptation basé sur la dose thérapeutique journalière :**

La CCMT (Contamination Croisée Maximale Tolérée) ou MACO (Maximum allowable carry over) en anglais, permet de définir la limite de contamination acceptée d'un produit A dans un produit B, en prenant en compte les doses thérapeutiques et les tailles de lot mises en œuvre.

$$CCMT = \frac{DTJ_{min} \text{ du produit contaminant A } \times TL_{min} \text{ du produit contaminé B}}{\text{Facteur de sécurité} \times DTJ_{max} \text{ du produit contaminé B}}$$

DTJ min = Dose thérapeutique journalière minimum (en mg)

DTJ max = Dose thérapeutique journalière maximum (en mg)

TL min = Taille de lot minimum (en mg)

Ce critère d'acceptation est très largement utilisé car il tient compte des propriétés pharmacologiques des produits, mais aussi des risques liés à la voie d'utilisation (orale, injectable...). (11)

### **III.6.5.2 Critère d'acceptation basé sur la toxicité :**

Cette méthode est basée sur l'utilisation des données toxicologiques de l'animal.

Elle est très utile pour les calculs des limites sur les matières à usage non pharmaceutique, tel que les détergents. Ce critère utilise la notion de Dose Journalière Acceptable et de Niveau Sans Effet Observé (NOEL) (11)

$$NOEL = DL_{50} \times 5 \times 10^{-4}$$

Le facteur ( $5 \times 10^{-4}$ ) est une constante basée sur un grand nombre de résultats publiés

DL<sub>50</sub> = Dose létale 50 qui entraîne la mort de 50% des animaux traités

CCMT basée sur la toxicité

$$CCMT (mg) = \frac{NOELTL \times N \times \text{min du produit contaminé B}}{\text{Facteur de sécurité} \times DTJ \text{ max du produit contaminé B}}$$

*DTJ min* = Dose thérapeutique journalière minimum (en mg)

*DTJ max* = Dose thérapeutique journalière maximum (en mg)

*TL min* = Taille de lot minimum (en mg)

*N* = Poids moyen d'un adulte : 70kg

#### **III.6.5.3 Critère d'acceptation de 10ppm :**

Le critère empirique des 10ppm est utilisé lorsque le résultat obtenu dans les calculs précédents est supérieur à cette limite. On accepte une limite  $\leq 10$  ppm du principe actif du produit A dans le produit B ( $1 \cdot 10^{-5}$  du PA de A dans 1g de B) (11)

#### **III.6.5.4 Critères pour la recherche de microorganismes**

Des critères d'acceptation pour la contamination microbiologique doivent être utilisés lors d'une validation de nettoyage, principalement lorsque celle-ci présente une

étape de désinfection. L'efficacité de cette désinfection sera donc évaluée par la mesure de la contamination microbienne.

Dans les BPF partie I , des limites de contamination des surfaces en cours d'activité sont données en fonction de la classe d'air dans laquelle se trouve cette surface.

Classe	Echantillon d'air UFC/cm <sup>2</sup>	Boite de PETRI (diam 90mm) UFC/4h00	Gélose CONTACT (diam 55mm) UFC/plaque	Empreinte de gants (5doigts) UFC/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

**Tableau 5: Limites de contamination des surfaces en cours d'activite(4)**

Pour les produits non stériles on peut utiliser d'autres critères à condition qu'ils soient cohérents et argumentés. Par exemple en partant des données de la pharmacopée ou de l'AMM, on peut utiliser la formule suivante :

$$C = \frac{(L - I)T \times s \times R}{S \times F}$$

C = Critère d'acceptation (en germes/boite en UFC)

L = Limite du produit donnée dans la pharmacopée (en germe/g)

$l$  = Charge microbiologique (en germe/g)

$T$  = Plus petite taille de lot (en g)

$s$  = surface d'une boîte de prélèvement (en  $\text{cm}^2$ )

$S$  = Surface d'une boîte de prélèvement (en  $\text{cm}^2$ )

$R$  = rendement de recouvrement (en % souvent  $< 40\%$ )

$F$  = facteur de sécurité (souvent = 1000) (11)

Dans la pratique, les industries utilisent couramment la limite de 1 UFC / $\text{cm}^2$ .

Toutefois, l'objectif final d'une validation est de définir des critères d'acceptation internes à partir d'une démonstration argumentée. (25)

### **III.6.6 Méthodes de prélèvement pour les surfaces et les équipements :**

Dans les BPF partie II Validation des nettoyages : « L'échantillonnage doit inclure l'écouvillonnage, le rinçage ou une méthode alternative appropriée afin de détecter à la fois les résidus solubles et les résidus insolubles. Les méthodes d'échantillonnage utilisées doivent être capables de mesurer quantitativement les niveaux de contaminants résiduels sur la surface des équipements après leur nettoyage». (4)

On distingue trois principales méthodes de prélèvement : (11) (28)

- ❖ Prélèvement direct
- ❖ Prélèvement par rinçage
- ❖ Par placebo

### *III.6.6.1 Contrôle visuel :*

Le contrôle visuel des équipements est une étape primordiale. Ce contrôle consiste à vérifier avec un éclairage suffisant qu'il n'y a pas de traces visuelles de résidus, ni de particules sur les équipements. Il doit être fait sur l'ensemble de l'équipement avec une attention toute particulière sur les zones de rétention.

Le contrôle visuel peut être suffisant pour les équipements dédiés à un produit.

Pour les équipements multi produits, on pourra prélever uniquement une surface visuellement propre.

La plupart des principes actifs seraient visibles à environ  $100\mu\text{g}/25\text{cm}^2$ , mais cela dépend de la nature du principe actif, du fait qu'il soit coloré ou non, de la surface sur laquelle il se trouve et des conditions d'observation. (10)

### *III.6.6.2 Prélèvement direct*

Le Prélèvement direct est réalisé sur une unité de surface définie, de nature et de taille déterminée. Il existe différentes méthodes de prélèvement : par contact, par essuyage, par swabing, par écouvillonnage. Le prélèvement direct peut être réalisé à sec ou par imprégnation avec un solvant selon la solubilité du contaminant recherché. (11)



**Tableau 6: Avantages et Inconvénients du prélèvement direct (11)**

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conformité aux exigences de la FDA et recommandation des GMP</li> <li>• Meilleure connaissance de la répartition de la contamination dans l'équipement (cartographie de la contamination)</li> <li>• Possibilité de modélisation au laboratoire du taux de récupération</li> <li>• Concentration plus importante de l'échantillon permettant une détection analytique plus facile que dans le cas des eaux de rinçage.</li> <li>• Possibilité de récupérer des résidus qui nécessitent une action mécanique ou physique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validation analytique plus lourde</li> <li>• Problème de représentation du plan d'échantillonnage</li> <li>• Réalisation difficile sur le terrain (accessibilité, reproductibilité, etc....)</li> </ul>

**Figure 17: Prélèvement Direct (25)**

### *III.6.6.3 Prélèvement indirect par les solutions de rinçage :*

Cette méthode s'applique uniquement aux équipements et en particulier à ceux qui présentent des points difficilement accessibles ou dont le démontage est délicat. On distingue deux types de prélèvements indirects par solution de rinçage :

- Rinçage supplémentaire
- Rinçage final

Le rinçage supplémentaire est réalisé après un procédé complet de nettoyage. Il s'effectue par aspersion, trempage ou circulation, avec ou sans agitation. Le rinçage supplémentaire est parfois effectué à une température différente du procédé de nettoyage pour ne pas favoriser le développement microbien.

**Tableau 7: Avantages et Inconvénients du prélèvement indirect par rinçage supplémentaire (11)**

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Volume réduit : amélioration de la sensibilité de la méthode</li> <li>· Augmentation du taux de récupération envisageable : choix de la nature du solvant possible en fonction de la solubilité des composés</li> <li>· Méthode alternative en cas d'impossibilité de prélever directement un équipement</li> <li>· Plus représentatif des surfaces à évaluer par rapport au prélèvement direct</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Ce qui reste sur l'équipement est inconnu.</li> <li>· Difficulté de concilier le volume réduit et la représentativité de l'ensemble des surfaces</li> <li>· Modélisation du taux de récupération difficile</li> <li>· Eventuellement, nécessité d'ajouter un rinçage pour éliminer le solvant de prélèvement</li> <li>· Insuffisant seul pour la FDA : à compléter par un prélèvement direct, a minima sur les zones accessibles</li> <li>· Coût et sécurité dans le cas d'utilisation de solvant</li> </ul>

Le prélèvement par **rinçage final** correspond à un prélèvement dans le solvant de rinçage ou trempage. Il est très utile pour la recherche de résidus de détergents. Ce mode de prélèvement est à prioriser par rapport au rinçage supplémentaire. (11)

**Tableau 8: Avantages et Inconvénients du prélèvement indirect par rinçage final (11)**

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Représentatif de l'ensemble des surfaces à évaluer</li> <li>· Prélèvements dans des surfaces inaccessibles (justification acceptable pour la FDA)</li> <li>· Bon complément du prélèvement direct pour avoir une représentativité globale</li> <li>· Automatisation possible (NEP) donc meilleure reproductibilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Ce qui reste sur l'équipement est inconnu</li> <li>· Dilution importante du contaminant</li> <li>· Insuffisant seul pour la FDA : à compléter par un prélèvement direct, a minima sur les zones accessibles</li> <li>· Difficulté pour connaître le volume exact du fluide de rinçage</li> </ul>

Dans le cas d'un prélèvement indirect sur les solutions de rinçage il est nécessaire de connaître le volume exact du solvant. De plus, ce type de prélèvement est insuffisant pour la FDA et doit être complété par une méthode directe.(11)

#### III.6.6.4 Méthode lot placebo :

Cette méthode consiste à effectuer des prélèvements sur un placebo, sans produit actif, préparé dans les mêmes conditions et les mêmes équipements, nettoyés selon la méthode à valider. (10)

**Tableau 9:Avantages et Inconvénients du prélèvement sur lot placebo (11)**

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Pas de nouveau développement analytique lorsque la sensibilité le permet</li> <li>· Intérêt pour les contaminations hétérogènes des équipements.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Coût</li> <li>· Non accepté seul pour les technologies « classiques » doit être en complément d'un prélèvement sur rinçage final</li> <li>· Risque important de dilution de la contamination dans le placebo.</li> </ul>

#### III.6.6.5 Plan de prélèvement :

Un plan d'échantillonnage doit être conçu pour mettre en évidence l'homogénéité comme l'hétérogénéité de la répartition d'une contamination sur la surface totale d'un équipement ou d'un local. C'est pourquoi il est nécessaire de déterminer un ou plusieurs points critiques car difficiles à nettoyer ou susceptibles de retenir des contaminants. (10)

Dans le plan de prélèvement, le nombre de points de prélèvement et leurs localisations doivent suivre les règles suivantes :

- Plus de prélèvement sur les points critiques en contact avec le produit
- Les prélèvements doivent couvrir géographiquement l'ensemble de l'équipement sans laisser de zones d'ombre
- Les points de prélèvement doivent être effectués sur différents matériaux (verre, inox, joints...) (11)

### III.6.6.6 Principe du rendement de récupération :

Lors de la validation du nettoyage, on recherche une fraction représentative de la contamination résiduelle par prélèvement. Après traitement du prélèvement, l'échantillon est dosé. La contamination résiduelle totale est calculée et comparée au critère d'acceptation. (12)

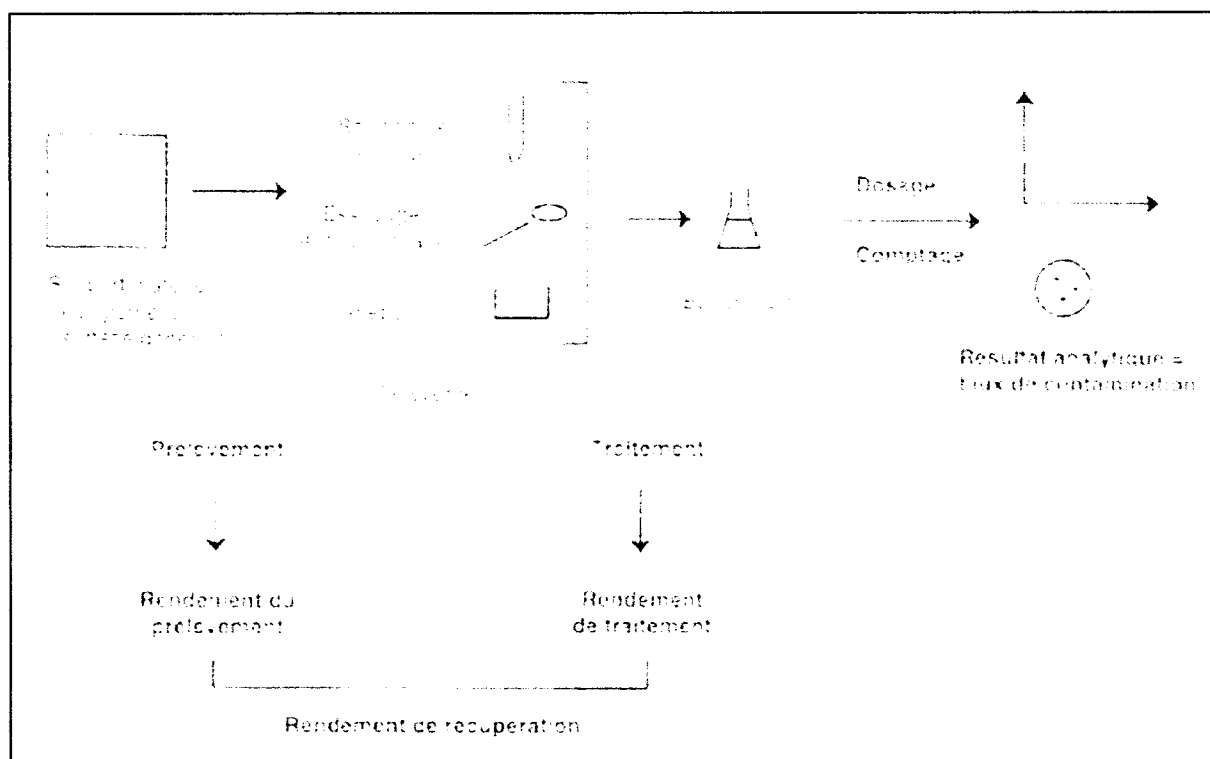


Figure 18: Principe du rendement de récupération (12)

Le rendement de récupération doit être préalablement déterminé. L'évaluation du rendement de récupération est effectuée en laboratoire en se plaçant dans des conditions aussi proches que possible des conditions normales de prélèvement. (10)

Pour valider le taux de récupération, des dépôts sont réalisés à 4 concentrations différentes. Au minimum, 3 essais doivent être effectués par quantité déposée par 2 techniciens différents. (11)

$$\text{Taux de récupération} = \frac{\text{Quantité récupérée} \times 100}{\text{Quantité déposée}}$$

### III.6.7 Les méthodes analytiques :

#### III.6.7.1 Critères de choix de la méthode : (39)

La méthode d'analyse est choisie selon les critères suivants :

.Sensibilité : La sensibilité d'une procédure d'analyse peut être définie comme étant le rapport de la variation de la réponse de la méthode d'analyse à la variation de la quantité d'analyte (cf. NF FD V 01-000).

.Limite de détection et de quantification : on a

*Limite de détection :*

La limite de détection d'une procédure d'analyse est la plus petite quantité de l'analyte dans un échantillon pouvant être détectée, mais non quantifiée comme une valeur exacte dans les conditions expérimentales décrites de la procédure.

*Limite de quantification :*

La limite de quantification est la plus petite quantité de l'analyte dans un échantillon pouvant être dosée dans les conditions expérimentales décrites avec une exactitude définie.

.Spécificité : la spécificité d'une procédure analytique est sa capacité à établir de manière univoque l'existence de la substance à analyser en présence d'autres composants potentiellement présents.

.Linéarité : la linéarité d'une procédure d'analyse est sa capacité à l'intérieur d'un certain intervalle de dosage d'obtenir des résultats directement proportionnels à la quantité (exemple : concentration) en analyte l'échantillon.

.Exactitude ou justesse : L'exactitude exprime l'étroitesse de l'accord entre le résultat d'essai et la valeur de référence acceptée, aussi appelée « valeur conventionnellement vraie ». L'étroitesse de l'accord ainsi observée est la résultante de la somme des erreurs systématique et aléatoire, en d'autres termes l'erreur totale liée au résultat. Par conséquent, l'exactitude est l'expression de la somme de la justesse et de la fidélité.

.Répétabilité et reproductibilité : conditions où les résultats d'essai indépendants sont obtenus par la même méthode sur des échantillons d'essai identiques dans le même laboratoire, par le même opérateur, utilisant le même en équipement et pendant un court intervalle de temps.

Les exigences relatives à la sensibilité et au seuil de détection dépendent des critères d'acceptation fixés. Ce choix dépend également de la facilité de mise en œuvre, du matériel disponible, du coût et de l'expérience acquise. (10)

### III.6.7.2 Analyses physicochimiques

**Tableau 10: Comparaison des différentes analyses physicochimiques (11)**

Avantages	Inconvénients
<b>C.C.M (Chromatographie couche mince)</b>	
-Spécifique, facilité de mise en œuvre, rapidité de mise en œuvre, coût faible	Manque parfois de sensibilité et de précision (chiffage du résidu)
<b>HPLC (Chromatographie en phase liquide à haute performance)</b>	
Spécifique, Quantification précise	Nécessité de personnel qualifié  Manque parfois de sensibilité  Coût, Lourdeur de mise en œuvre
<b>CPG (Chromatographie en phase gazeuse)</b>	
Spécifique, Quantification précise	Nécessité de personnel qualifié, coût
<b>COT (Carbone organique total)</b>	
Très sensible	Non spécifique  Applicable uniquement en solution aqueuse



	pour les produits organiques
<b>Dosage enzymatique</b>	
Spécifique, seuil de détection bas	Il faut trouver le bon kit de dosage (exemple : trace d'un détergent)

### III.6.7.3 Analyses microbiologique :

**Tableau 11: Les caractéristiques des différentes méthodes de prélèvement (10)**

Méthodes d'analyse	Caractéristique								
	Méthodes de prélèvement			fiabilité	identification	Rapidité résultat	Simplicité mise en œuvre	Automatisation	Coût
	Contact	Ecouvillonnage	rincage						
Incubation d'une gélose boite contact film à réhydrater	X			+++	Oui	2-5j	+++	Non	+
	X		X	++	Oui		++		
Ensemencement	X	X		+++	oui	15j	+++	Non	+

direct									
Filtration sur membrane			X	+++		7j	+++	Non	+
ATP-métrie		X	X	+		3-5h	+++	Non	++
EPI fluorescence		X	X	++	Oui *	1-2j	++	Oui	+++
Test LAL			X	+++	non	Qque s h	++	Oui	++

+faible ++moyen +++élevé \*pour quelques germes

Test LAL = Lysat d'amoebocytes de limule, permet la détection des endotoxines bactériennes.

**Tableau 12: Comparaison des différentes analyses microbiologiques (11)**

<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Filtration sur membrane</b>	
Méthode décrite par la pharmacopée européenne	Obtention des résultats sous 7 jours, uniquement pour les liquides.
<b>Ensemencement direct</b>	
Méthode décrite par la pharmacopée européenne	Obtention des résultats sous 14 jours minimum
Convient aux échantillons liquides et solides	

<b>Test LAL</b>	
Méthode décrite par la pharmacopée européenne  Il existe des méthodes quantitatives et qualitatives complément aux méthodes de dénombrement de germes vivants	Intérêt limité aux formes stériles
<b>ATP-métrie</b>	
Très rapide	Peu sensible, pas d'identification possible, pas de corrélation parfaite avec PE
<b>Epifluorescence</b>	
Méthode quantitative, certaines identifications possibles	Peu sensible, utilisable pour les échantillons très contaminés. Pas de corrélation parfaite avec PE

#### ***III.6.7.4 Analyses particulières :***

Cette analyse a pour but l'évaluation quantitative de particules de diamètre défini sur une surface. On utilise pour cela un compteur particulaire à laser infrarouge.

#### **III.7 La stratégie de validation : (29)**

Les sites de production pharmaceutique se caractérisent par la diversité des produits fabriqués, des procédés mis en œuvre, des matériels utilisés et des procédures appliquées. Dans ce cadre, la mise en place de la validation du nettoyage laisse envisager des validations complexes longues, voire interminables et par conséquent très coûteuses.

Selon la politique d'entreprise, il peut être retenu de valider l'ensemble des procédés ou au contraire de simplifier la réalisation en appliquant une méthodologie de groupage.

Ce concept est basé sur une réflexion préliminaire qui consiste à déterminer un (ou plusieurs) « pire des cas » ou « worst case » au travers d'une analyse matricielle. De ce fait la réalisation de la validation est ensuite considérablement allégée du fait que tous les produits couverts par la même procédure de nettoyage sont implicitement validés.

**Les étapes :**

- ❖ **Première étape :** de l'approche matricielle : consiste à relier les équipements avec les produits

**Tableau 13: Première étape de la méthodologie de groupage (29)**

Produits	Liste des équipements			
	Equip 1	Equip 2	Equip 3	Equip 4
Produit A	X			X
Produit B		X	X	X
Produit C	X		X	
Produit D		X		X
Produit E	X	X	X	

La deuxième étape consiste à déterminer le produit le plus difficile à éliminer. La « nettoyabilité » est le paramètre retenu pour évaluer et coter la difficulté à éliminer un produit sur une surface donnée. Lorsqu'une même procédure est appliquée pour

éliminer différents produits, il est possible de différencier ces produits entre eux en les classant suivant le critère de nettoyabilité. Une échelle est alors préalablement définie :

- 1 = très difficile à éliminer
- 2 = difficile à éliminer
- 3 = facile à éliminer
- 4 = très facile à éliminer

Les produits sont regroupés par famille pour choisir le produit de pire éventualité, ils sont regroupés aussi selon les propriétés (par exemple : solubilité, teneur, toxicité ou ingrédients de formulation connus qui sont difficile à nettoyer) .

- ❖ La **troisième étape** consiste à définir le ou les traceurs retenus pour la validation du nettoyage. Généralement le traceur suivi est le principe actif, mais le traceur peut parfois s'orienter vers un autre composant tel un excipient, un conservateur, un détergent( ça peut être les trois ou les deux exemple : PA et détergent). Dans tous les cas il faut justifier son choix. La matrice suivante indique, pour chacun des produits, le nom du traceur retenu ainsi que sa concentration dans la forme galénique considérée et sa solubilité. Concernant ce dernier paramètre, il s'agit de la solubilité du traceur dans le solvant de nettoyage retenu et pour une température donnée.

**Tableau 14: Troisième étape de la méthodologie de groupage (29)**

Produits	Nettoyabilité	traceur	Solubilité (mg/ml)	Equip 1	Equip 2	Equip 3	Equip 4
Produit A	4	Mm	1	X			X
Produit B	2	Pp	0,1		X	X	X
Produit C	1	Xx	0,005	X		X	
Produit D	3	Yy	0,5	X		X	
Produit E	3	Rr	0,15	X	X	X	

**Choix du premier pire des cas :**

Si la notion de nettoyabilité est retenue, le produit sélectionné est celui présentant la valeur la plus faible sur l'échelle de nettoyabilité. Pour chaque équipement le pire cas à prendre en compte lors de la validation est :

- -le produit C pour les équipements 1 et 3
- -le produit B pour les équipes 2 et 4

Si la solubilité est retenue, le traceur sélectionné est celui qui présente la solubilité la plus faible dans le solvant de nettoyage à la température de nettoyage

- -le produit C pour les équipements 1 et 3

➤ -le produit B pour les équipements 2 et 4

❖ La **quatrième étape** consiste à introduire la notion d'activité ou la toxicité du traceur. Pour cela on utilise la CCMT qu'on intègre dans une matrice:

**Tableau 15: Quatrième étape de la méthodologie de groupage (29)**

Produits	Traceur	CCMT			
		Equip 1	Equip 2	Equip 3	Equip 4
<b>Produit A</b>	Mm	0,001			0,01
<b>Produit B</b>	Pp		0,25	0,30	0,20
<b>Produit C</b>	Xx	1,00		0,50	
<b>Produit D</b>	Yy	0,15		0,20	
<b>Produit E</b>	Rr	0,33	0,10	0,60	

**Détermination du choix du second «pire cas »** à prendre en compte lors de la validation, il s'agit :

- du produit A pour les équipements 1 et 4
- du produit E pour l'équipement 2
- du produit D pour l'équipement 3 (29)

### III.7.1.1 Avantages et limites des méthodes de groupage :

Un certain nombre d'avantages mais aussi de limites peuvent être mis en évidence dans les méthodes de groupage.

**Tableau 16: Avantages et limites des méthodes de groupage (4)**

<b>Avantages</b>	<b>Limites</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Réduire le nombre d'essais à réaliser lors des validations. Seuls les pires cas sont suivis.</li> <li>▪ Avoir une connaissance précise du site. Les méthodes de groupages obligent à faire un état des lieux minutieux.</li> <li>▪ Harmoniser/Uniformiser les procédés de nettoyage.</li> <li>▪ Possibilité de ne pas revalider si un nouveau produit est introduit dans le procédé et si celui-ci ne considère pas un« pire des cas »</li> <li>▪ Gain de temps et d'argent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Faire du sur nettoyage dans certains cas</li> <li>▪ Difficulté à faire un groupage au niveau des équipements</li> </ul>



### III.8 Les grandes étapes de la validation du nettoyage :

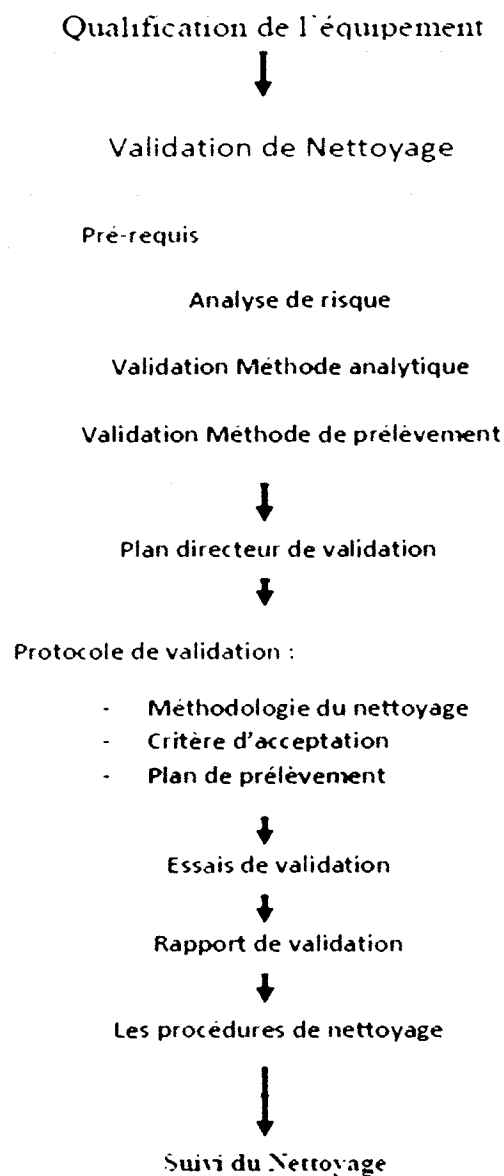


Figure 19: Organigramme du déroulement d'un exercice de validation (29)

#### III.8.1 Le PDV : Plan Directeur de Validation :

Avant de mettre en œuvre une validation d'un nettoyage, il convient de mettre en place un Plan Directeur de Validation (PDV) rendant compte des principaux points suivants :

- ❖ Champ d'application de la validation,
- ❖ Définition des périmètres produits, procédés et équipements,
- ❖ Choix de la stratégie de validation : spécifique, méthode de groupage,
- ❖ Réalisation d'une analyse de risque pour déterminer les tests à réaliser,
- ❖ Support documentaires,
- ❖ Pré requis de qualification : équipement de fabrication, équipement de nettoyage...
- ❖ Support documentaire : procédures, protocoles...
- ❖ Formation du personnel intervenant,
- ❖ Responsabilités. (30)

### **III.8.2 Le Protocole de validation :**

Le protocole est écrit en accord avec la procédure générale de validation ; il est établi préalablement à la validation. Il doit préciser :

- Champ d'application de la validation,
- Définition des produits, procédés et équipements,
- Définition des limites d'acceptation,
- Choix des points de prélèvement,
- Sélection des méthodes de prélèvement (surface, rinçage...),
- Identification des méthodes analytiques,

- Détermination du rendement de récupération,
- Choix des temps critiques (durée avant nettoyage, durée de péremption...),
- Mode opératoire avec la description des tests à réaliser,
- Responsabilités,
- Planning. (30)

### **III.8.3 Le Rapport de validation :**

Le rapport de validation est établi après la validation. Ce document a pour fonction d'analyser les données brutes dans le but de prendre une décision ou de traduire une tendance. Le principe de la validation et les critères d'acceptation doivent être rappelés. Si la période de mise en œuvre, si les personnes en charge de la validation ou si les conditions opératoires ont été différentes de celles mentionnées dans le protocole, ces différences doivent être justifiées. Les résultats doivent être présentés de façon synthétique. Ils doivent donner lieu à une analyse. Celle-ci est discutée par rapport aux critères requis. Les conclusions du rapport doivent être claires et objectives. Elles doivent conduire à des propositions et des recommandations pour améliorer, changer ou entériner les procédures de nettoyage. (11)

### **III.8.4 Les temps critiques :**

Deux paramètres, souvent critiques, sont la plupart du temps omis dans les procédures de validation du nettoyage. Or la FDA et les BPF exigent que soient déterminés ces deux paramètres :

- Le temps de latence entre la fin de la production et le début du nettoyage également appelé **Temps Sale**

- Le temps de validité du nettoyage, également appelé **Temps Propre**

#### **III.8.4.1 Temps sale :**

Ce paramètre, qui fixera le temps qui peut s'écouler entre la fin de la production et le début du procédé de nettoyage, apparaît comme extrêmement critique vis-à-vis de l'efficacité du nettoyage. En effet la souillure provoquée par la production, si elle n'est pas immédiatement éliminée ; va se transformer : assèchement, prolifération bactérienne... Cette transformation peut, de façon non négligeable, diminuer l'efficacité de la méthode de nettoyage. (31)

#### **III.8.4.2 Temps propre :**

Ce paramètre définit quant à lui la validité du nettoyage. Définir ce temps de validité revient à déterminer combien de temps l'équipement est maintenu dans un état« propre ». En effet, tout équipement nettoyé sera forcément contaminé par des éléments exogènes (poussières et particules), ou par des éléments endogènes (bactéries, ou moisissures provenant d'une humidité résiduelle par exemple). Les conditions du stockage de l'équipement et la qualité du nettoyage effectué sont les paramètres qui détermineront cette durée de validité. (31)

### **III.8.5 Les procédures de nettoyage :**

Les procédures ont pour fonction de donner les informations nécessaires à la réalisation du nettoyage. Les points clés sont :

- ❖ l'objet : nettoyage des locaux, nettoyage des équipements,
- ❖ le niveau de propreté à atteindre : propreté visuelle, propreté chimique, propreté microbiologique, propreté particulière,
- ❖ décrire les équipements ou les surfaces à nettoyer,
- ❖ citer le matériel de nettoyage,

- ❖ citer les agents de nettoyage utilisés et les conditions d'emploi,
- ❖ citer le personnel et sa qualification et les responsabilités de chacun,
- ❖ citer les précautions particulières (sécurité, consignes...),
- ❖ décrire le mode opératoire proprement dit, préciser le type de nettoyage, manuel, NEP...
- ❖ durée des temps propre et sale,
- ❖ préciser les contrôles, vérifications, enregistrements. (10)

### **III.8.6      Maintien de l'état valide :**

Tout appareil ou équipement, que ce soit au niveau de sa qualification ou de son nettoyage, doit être **maintenu dans un état validé**. Il existe de nombreux facteurs influençant le maintien de l'état validé. L'industrie pharmaceutique et chimique est un microcosme vivant, connaissant quotidiennement changements et déviations, introduction de nouveaux produits.

Il est donc primordial de mesurer l'impact de ces modifications sur les procédés. La revalidation est un moyen de s'assurer de ce maintien. Elle doit prouver que les changements dans un procédé ou dans l'environnement du procédé, effectués intentionnellement ou non intentionnellement, n'affectent pas de manière significative les caractéristiques du procédé ou la qualité du produit.

La revalidation s'inscrit donc dans une politique de maîtrise des changements au sein du système d'assurance qualité.

### **III.8.7      Revalidation**

La FDA, dans son guide sur la validation nettoyage (32), précise de manière *explicitement implicite* que la revalidation est doit être entreprise « quand celle-ci est

requis ». Il convient alors de déterminer les conditions nécessaires à la revalidation. Deux cas distincts de revalidation sont à considérer (32) (33) :

- Revalidation en cas de changements du procédé ou d'introduction d'une nouvelle molécule
- Revalidation périodique à intervalles réguliers

#### *III.8.7.1 Revalidation en cas de changements :*

Le premier type de revalidation est rencontré lorsqu'un changement significatif intervient sur le procédé de nettoyage. Toute la difficulté est de mesurer l'impact d'un tel changement et de définir ce qu'est un changement significatif. Ceci rentre dans le cadre d'une maîtrise des changements, où chaque « modification » est évaluée.

Certains changements apparaissent inévitablement comme « significatifs », tels que le changement d'une méthode d'aspersion ou bien le changement ou l'introduction d'un solvant dans la procédure de nettoyage.

Ces changements entraînent typiquement une revalidation du nettoyage avec de nouveau la mise en place de 3 opérations de validation. Le procédé est alors considéré comme un « nouveau » procédé de nettoyage dont l'efficacité et la validité doivent être démontrées.

Dans ce cas là, nous ne devrions pas parler de revalidation de procédé de nettoyage mais plutôt de validation. En effet le procédé a significativement changé.

Si certains changements apparaissent comme significatifs, d'autres portent à discussion.

La variation de la concentration du détergent utilisé peut être considérée comme « mineure » mais peut influencer de manière significative le nettoyage, tout comme l'augmentation de la durée du nettoyage. Ces changements peuvent simplement faire l'objet d'une évaluation en laboratoire, mais peuvent nécessiter également la mise en

place d'une opération de validation nettoyage afin de prouver qu'ils n'interviennent pas de manière significative sur le procédé de nettoyage.

### *III.8.7.2 Revalidation périodique*

Le second type de revalidation est une « revue périodique ». Elle a pour but de s'assurer que le système est maintenu dans un état validé lorsque aucun changement significatif n'a été réalisé. Ceci peut être fait tous les 6 mois ou tous les ans. Il n'existe pas de règles concernant la planification d'une revalidation, l'assurance qualité doit évaluer, elle-même, la nécessité d'une telle revalidation.

Typiquement la « revue périodique » doit inclure les données et les paramètres du procédé de nettoyage afin de démontrer que le procédé est sous contrôle.

Ces données doivent contenir :

- Le contrôle de routine
- Les déviations
- Les actions préventives et correctives
- La maintenance des équipements
- Les données qualité produit

Si la revue de ces données montre que le procédé est toujours sous contrôle, un rapport doit être rédigé en incluant ces données et doit prouver que le procédé de nettoyage est contrôlé et que le procédé de nettoyage est maintenu dans un état validé.

Dans le cas contraire, une investigation doit être menée afin d'apporter des actions préventives ou correctives. Ceci implique également la mise en place d'une ou plusieurs opérations de validation nettoyage.

Les nettoyages manuels imposent cependant une approche différente. La revue périodique telle que décrite doit être réalisée, mais une opération de validation nettoyage doit être mise en place, même si l'ensemble des données collectées démontre que le procédé est toujours sous contrôle. La revalidation d'un procédé de nettoyage manuel devra également démontrer que la formation des opérateurs à ce procédé est toujours valide.

Ceci est aisément compréhensible par le simple fait de la variabilité dans l'exécution d'un nettoyage manuel par une même personne au cours du temps.

En règle générale, rien n'impose à une compagnie de pratiquer une ou plusieurs opérations de revalidation chaque 6 mois, 1 an, 2 ans ou plus. Cependant il est nécessaire de démontrer, à travers une revue périodique, que le procédé de nettoyage est sous contrôle et maintenu dans un état validé, afin d'assurer une qualité constante du produit fabriqué.

### ***3.7.2 Nouveau produit***

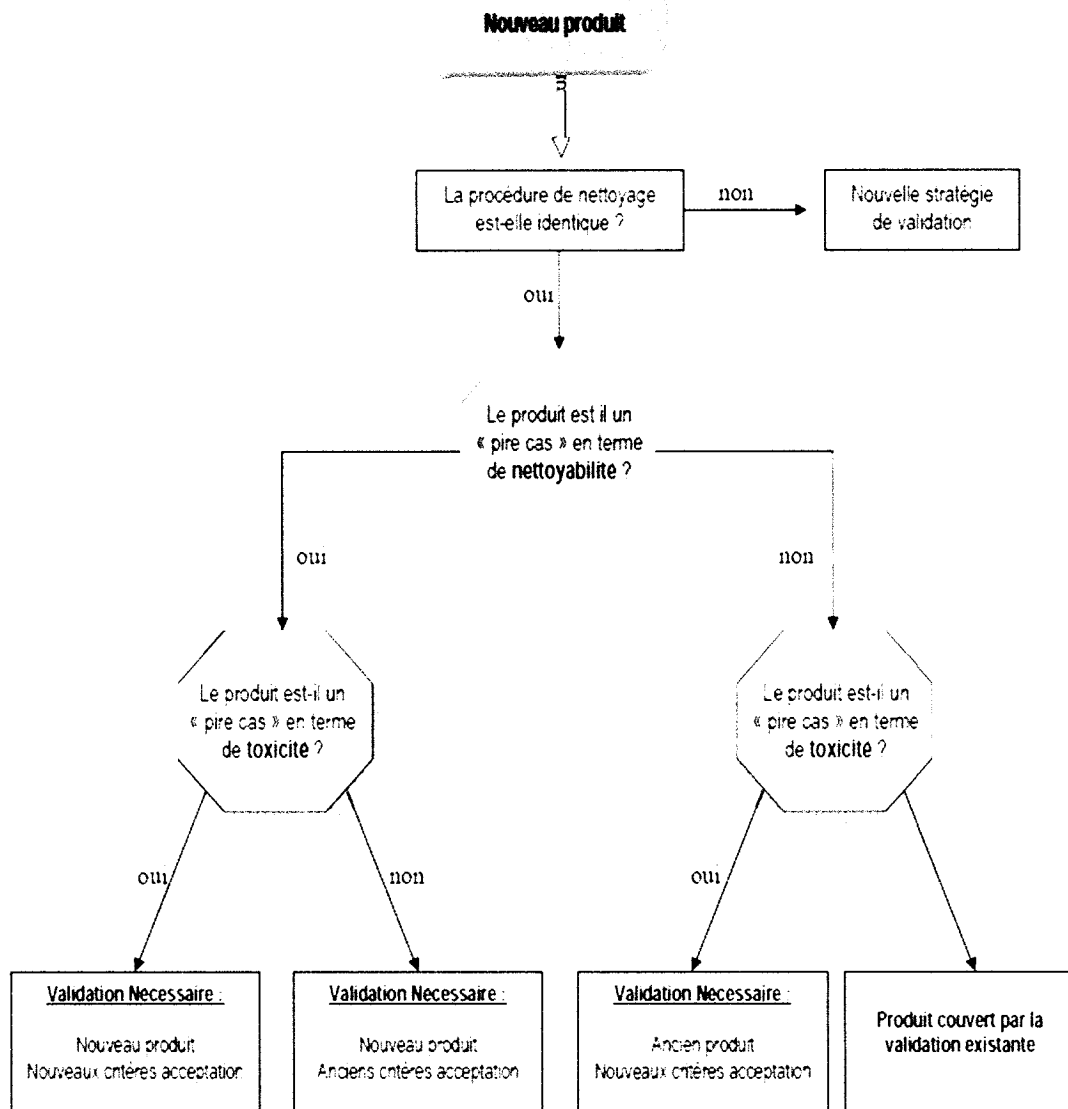
L'approche matricielle développée dans la stratégie de validation du nettoyage est un outil puissant, permettant de réduire au minimum le nombre de validation. Rappelons que pour pouvoir appliquer une telle méthode, les procédures de nettoyage des produits doivent être rigoureusement identiques. Un des principaux inconvénients de cette méthode peut être la remise en cause de toute cette stratégie en cas d'introduction d'un procédé de fabrication d'un principe actif. Il faut donc garder à l'esprit qu'une telle stratégie « verrouille » les procédés de fabrication et les équipements, et que par la suite on ne peut pas décider d'utiliser tels ou tels équipements, dont la validation du nettoyage a été réalisée, par simple commodité ou



pour voir comment un procédé de fabrication se comporte en conditions « réelles » lorsque le produit est en cours de développement.

Il est nécessaire d'évaluer le nouveau produit et de déterminer s'il constitue un nouveau « pire cas » ou bien s'il est couvert par le « pire cas » choisi lors de la validation nettoyage.

Dans le premier cas, une nouvelle stratégie de validation devra être développée puis appliquée, alors que dans le deuxième cas, le produit peut être introduit dans le procédé sans aucune modification, à la condition que son nettoyage suive la même procédure que les autres produits.



**Figure20: stratégie pour l'introduction d'un nouveau produit (33)**

### III.8.8 Surveillance d'un procédé de nettoyage valide :

#### III.8.8.1 Paramètre :

La surveillance et l'enregistrement des paramètres lors du procédé de nettoyage permettent de maintenir ce procédé validé (35). Le terme surveillance fait référence aux mesures et actions (Inspection visuelle par exemple) effectuées en routine, et qui se révèlent être, en réalité, des indicateurs concernant l'état validé du procédé.

Un des objectifs de la validation est de prouver que le nettoyage est efficace, tel que décrit dans les procédures, et que l'on peut réduire les contrôles effectués en routine, souvent lourds et longs.

La FDA (36) précise « qu'une fois que la procédure de nettoyage a été validée, la firme n'est pas tenue d'avoir recours à des méthodes analytiques pour prouver la propreté du matériel », « une inspection visuelle, ainsi qu'un examen des eaux de rinçage peut être suffisant ».

En d'autres termes, l'analyse par swab des zones critiques en routine peut être réalisé mais n'est pas obligatoire.

Pour les systèmes de nettoyage en place (NEP ou CIP), la surveillance doit inclure les différents paramètres relatifs au lavage. Ces paramètres regroupent la durée des différentes étapes, les températures, les débits, les volumes, les pressions ainsi que la concentration du détergent. Cette surveillance peut également comporter une analyse non spécifique des eaux de rinçage telle que le TOC ou la conductimétrie. Elle doit inclure également une inspection visuelle de l'équipement.

Pour les nettoyages manuels, l'enregistrement des paramètres tels que la durée, la température, la concentration du détergent doit être effectué. Si un paramètre utile et approprié peut être mesuré sur les eaux de rinçage, il doit être effectué.

Une inspection visuelle est aussi primordiale, tout comme pour les procédés semi automatiques ou automatiques.

Nous allons nous attarder sur un aspect critique, obligatoire lors de tout procédé de nettoyage : l'examen visuel de l'équipement.

### ***III.8.8.2 Inspection Visuelle.***

L'examen visuel des équipements est obligatoire après tout procédé de nettoyage. Cet examen révèle immédiatement si le procédé de nettoyage a été efficace. Il doit être conduit à la fin du procédé de nettoyage. Trop souvent encore, cet examen se limite à

un « rapide coup d'œil » des surfaces. Celles-ci sont évaluées brièvement et si des traces demeurent ou persistent, l'opérateur très souvent gratte la surface ou effectue un simple rinçage. Ce comportement est à proscrire !

L'opérateur n'est pas la cause de ce comportement, même s'il en est à l'origine. La cause est la formation qu'il a reçue.

L'inspection visuelle peut s'avérer être un moyen efficace de contrôle de routine une fois le procédé validé, à condition que celui-ci soit effectué de manière rationnelle, à la suite d'une formation de l'opérateur au « visuellement propre ».

Il est donc important de former les opérateurs au contrôle visuel, afin que quelque soit l'opérateur, un standard soit établi et qu'une surface propre soit statuée « visuellement propre » par l'ensemble des personnes.

Ce contrôle visuel passe par la connaissance des zones critiques du matériel. Tout comme pour le cas de l'échantillonnage, si l'ensemble des zones critiques est « visuellement propre » alors on peut être assuré que les zones moins critiques sont également « visuellement propres ».

Le rôle de la validation sera ainsi de confronter l'enregistrement des paramètres de routine

(Aspect visuel) avec les résultats analytiques (méthode spécifique) effectués lors de la validation, afin de prouver que le contrôle visuel est suffisant et efficace.

Un des prérequis au « visuellement propre » est la formation à cette méthode de contrôle. Les opérateurs doivent être formés à l'aide d'un support adapté. Cette formation doit être enregistrée et évaluée afin de s'assurer de sa bonne compréhension.

Celle-ci se doit de finir et de préciser ce que l'on entend par « visuellement propre » afin de standardiser le contrôle et d'assurer une reproductibilité.

Le « visuellement propre » peut se définir comme *l'absence de toutes traces ou résidus de produits ou solvants, séchés ou collés, sur une surface sèche ayant été soumise à une étape de nettoyage adéquate.*

Afin de changer les comportements de l'opérateur, il doit être précisé que toute surface ou équipement non « visuellement propre » doit être nettoyé de nouveau, en appliquant la procédure dans son intégralité. En effet si une zone critique n'est « pas visuellement propre » cela peut impliquer que d'autres zones n'ont pas été nettoyées efficacement.

Il est réellement important de choisir de manière rationnelle les paramètres à contrôler en routine, de façon à pouvoir être assuré du maintien sous contrôle du procédé de nettoyage, et de ne pas faire du monitoring uniquement parce que cela est une exigence réglementaire.

### III.9 Avantages et inconvénients de la validation de nettoyage :

La mise en place d'une stratégie va avoir des répercussions sur le fonctionnement de l'entreprise. Le tableau suivant confronte les avantages et les inconvénients afin d'évaluer les conséquences et de mesurer l'impact dans la mise en place d'une stratégie de validation nettoyage.

**Tableau 17: Avantages et inconvénients de la validation (37)**

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<b>MILIEU</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimisation des flux</li> <li>• Meilleure maîtrise de l'environnement du procédé</li> </ul>	

<b>MATERIEL ET MAIN D'ŒUVRE</b>	
• Optimisation des procédés de nettoyage	• Immobilisation du matériel de production et d'analyse
<b>MAIN D'ŒUVRE</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorisation du nettoyage en tant qu'activité pharmaceutique</li> <li>• Valorisation de l'équipe</li> <li>• Frein aux changements anarchiques dans les procédés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moyens humains nécessaires importants</li> <li>• Nécessité de dégager du temps pour les différents acteurs</li> <li>• Nécessité d'un chef de projet</li> <li>• Nécessité d'avoir recours à des forces extérieures: stagiaires, consultants</li> </ul>
<b>METHODES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conformité aux exigences réglementaires</li> <li>• Meilleure connaissance du procédé (points critiques)</li> <li>• Démonstration de l'efficacité et de la reproductibilité des procédés de nettoyage</li> <li>• Optimisation des plannings de production (compagne)</li> <li>• Gain de temps pour la recherche des causes en cas de non-conformité</li> <li>• Mise en place d'une méthodologie réutilisable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bouversements des plannings de production (aménagement et désorganisation momentanée)</li> </ul>
<b>COUT</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduction des coûts de contrôle, de leur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibles investissements : - Remise en cause de matériel de</li> </ul>

<p>complexité, des temps d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Optimisation et maîtrise du coût des nettoyages</li></ul>	<p>nettoyage</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Remise en cause de matériel de production (matériel dédié, nouveau matériel d'analyse, modification des locaux)</li><li>• Diminution momentanée de la production</li></ul>
--	---

## Conclusion générale :

---

Le nettoyage est une opération pharmaceutique importante car elle garantit la qualité du produit fabriqué. Cette opération intervient tout au long de la chaîne de production du médicament.

L'activité de nettoyage et sa validation font partie intégrante des procédés de production. Ceci passe inévitablement par une meilleure connaissance de la source et de la nature des contaminations (chimique, particulaire et chimique) et toutes formes de contamination croisée, mais également par une maîtrise accrue des méthodes de nettoyage. Donc il garantit la sécurité du patient.

La validation occupe une position stratégique dans la maîtrise des procédures de nettoyage et assure une qualité constante et optimale aux produits fabriqués, comme toute autre opération pharmaceutique, l'opération de nettoyage doit faire l'objet d'une validation, et ce conformément aux exigences réglementaires. La validation ne doit pas être un exercice uniquement réglementaire dans le respect des BPF et des nombreux « guidelines » et référentiels existants. Elle prend en compte les obligations éthiques que possèdent l'industrie pharmaceutique pour mettre à la disposition des utilisateurs des produits dont elle est capable de garantir la qualité.

Dans la finalité de ce travail la mise en place de la validation du procédé de nettoyage qui réalisée par une stratégie passe par des grandes étapes importantes, une stratégie globale permet de simplifier considérablement la validation. Cette stratégie repose principalement sur les méthodes de groupage, en prenant soin de déterminer de manière rationnelle et scientifique le ou les « pire(s) des cas », dans le contexte des industries chimiques ou pharmaceutiques.

Une fois on valide les méthodes de analytique et de prélèvement et on suivie le plan de stratégie de la validation de nettoyage correctement et selon le réglementaire, on va permettre de la réussite de notre validation.



## **REFERENCES ET BIBLIOGRAPHIES :**

---

- 1\_ **La qualité, l'assurance de la qualité et certification ISO 9001**
- 2\_ **GUY LAUDOYER 2000 « la certification ISO 9000 un moteur pour la qualité » édition d'organisation.**
- 3\_ **AFNOR :WWW.afnor .fr .**
- 4\_ **Fabrication. Bulletin officiel No 2015/1 bis Fascicule spécial ; [document électronique]. 2015**
- 5\_ **Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en Pharmacie Industrielle, Option Production (LE SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE) Mise à Niveau du Système Qualité d'une Unité de Production de Formes Sèches (Antibiotiques Bétalactamines) Présenté par Nadia HAMMOUMI octobre 2014 .**
- 6\_ **Loi n° 85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé, p. 122.**
- 7\_ **LE HIR Alain, CHAUMEIL Jean-Claude & BROSSARD Denis. Pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9ème Edition, Masson. 2009.**
- 8\_ **Pharmacie galénique Dr BOUDENDOUNA.A 2016 (assurance qualité pharmaceutique et BPF) Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, université d'Alger1.**
- 9\_ **Validation des procédés de fabrication PDF thèse pour docteur en pharmacie Clémence Tinsson . juillet .2014.**
- 10\_ **LABAN.F, CAUWET.M, CHAMPAULT.V Validation des procédés de nettoyage, Rapport de la commission SFSTP STP Pharma Pratiques 6 (1) 5-40, 1996 .**

11\_ TANU.C, DEVES.P Validation des nettoyages – stages formation professionnelle, IFIS 2012.

12\_ Guide de l'ultra-Propreté 6ème édition, BCMI, 2008\_2009 .

13\_ Reconnaissance des fibres textile. [www.atp.org](http://www.atp.org) consulté le 28/09/14 .

14\_ [fr.wikipedia.org](http://fr.wikipedia.org), consulté le 28/09/14.

15\_ Thèse pour docteur en pharmacie Maitrise de la contamination dans un isolateur de répartition aseptique expérience menée lors de la qualification initiale d'un nouvel équipement ajouté au sein d'un isolateur de répartition Par Mylène Frongia .octobre 2013.

16\_ Thèse pour docteur en pharmacie présentée et soutenue publiquement le mai 2004 par M. BAILLY Jérôm (STRATEGIE DE VALIDATION DE NETTOYAGE EN INDUSTRIE CHIMIQUE ET PHARMACEUTIQUE).

17\_ LABAN F, et al, Choix et qualification des produits détergents et désinfectants sans l'optique d'une validation d'un procédé de nettoyage et/ou de désinfection STP Pharma Pratiques 9 (3) 251-257, 1999 .

18\_ Directive sur la validation des procédés de nettoyage, document d'orientation, Santé Canada - Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments, 1er mai 2000.

19\_ F. Laban, M. Cauwet, V. Champault, P.R. Dampfhofer, E. Delestre, S. Detoc *et al*, Validation of Cleaning procedures, S.T.P. Pharma Pratiques 1997; 7 (2) 87-127. Oki schéma .

20\_ F.DURAND, S.PITARD Validation des Procédés de désinfection, STP Pharma Pratiques 10 (5) 287-291, 2000 .

21\_ D. KLUGER, POCHARD, MROZEK, SCHLUSSER, VOGELE, BOUSSER et al, Hygiène en industrie alimentaire, Henkel France SA, 1981, 116 p.

22\_ **Cleaning validation and critical cleaning processe, Conference proceedings\_IVT, Dublin, Ireland .**

23\_ **Manufacture, processing or holding for active pharmaceutical ingredients, FDA, draft document. March 1998 .**

24\_ **Guidance for industry: Process validation: General Principle and Practices US Departement of Health and Human services, Food and Drug Administration, 2011.**

25\_ **LABAN F Les journées GMP : Validation des procédés de nettoyage, 9-10 avril 2013.**

26\_ **EUZEN A Guide de qualification d'un équipement dans les industries de la santé STP Pharma Pratiques 9 (3) 212-224, 1999 .**

27\_ **Guide- 2008 : Directive sur la validation des procédés de nettoyage émis le 1<sup>er</sup> janvier 2008 <http://www.he-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/gmp-bpf/validation/gui> consulté le 30/05/14 .**

28\_ **STP Pharma Pratiques- volume 15 N°1- janvier- février 2005.**

29\_ **M.BOUSQUET-BEDU, A-DUMANT Site pharmaceutique multiproduits : méthodes de groupage en vue de simplifier la validation de nettoyage STP Pharma Pratiques 10 (5), 2000 .**

30\_ **ELISSONDO.B La validation des procédés, un défi méthodologique Info Pharma Magazine, n°4 Septembre Octobre 2003.**

31\_ **JUPIN.C La validation du nettoyage des équipements de production : aspect réglementaire et généraux, méthodologie et application dans l'industrie pharmaceutique Thèse Pharmacie, université de Reims, 2012.**

32\_ **Guide to inspections of validation cleaning processes, FDA, July 1993.**

33\_ « How to do » Document : Interpretation of the ICH Q7a Guide, APIC, September 2002 – Version 4.

34\_ Good Manufacturing Practice Guideline For Active Pharmaceutical Ingredients, ICH, July 23 1999. oki définition validation .

35\_ Destin A. Leblanc, Cleaning Validation Technologies, Cleaning Memos, <http://www.cleaningvalidation/cleaningmemos>, 25 février 2004.

36\_ Human Drug cGMP FDA's second quarter, FDA, 2001.

37\_ F. Laban, C. Bouloumie, M. Bousquet-Bedu, J. Cavi, A. Dumant, F. Durand *et al*, Validation des procédés de nettoyage, S.T.P Pharma Pratiques 2000, 10 (5) 270-271.

39\_ Commission SESTP, P Hubert *J.J. Nguyen-Huu, B. Boulanger, E. Chapuzet, N. Cohen, P.A. Compagnon, W. Dewé, M. Feinberg, M. Laurentie, N. Mercier, G. Muzard, L. Valat*. Validation des procédures analytiques quantitatives : harmonisation des démarches partie III. Exemples d'application

## RESUME ET MOTS CLES :

---

*La maîtrise des procédés de nettoyage est fondamentale pour l'industrie pharmaceutique.*

*La validation des procédés de nettoyage est fondée sur 2 points clés : une compréhension des mécanismes du nettoyage et une parfaite gestion des risques pour la sécurité du patient*

*L'efficacité de nettoyage doit être prouvée pour toute fabrication de médicaments donc elle doit faire l'objet d'une validation, qui est un concept préventif dont la vérification des conditions opératoires et contribue à diminuer les risques de contaminations croisée en cours de fabrication, entre lots d'un même produit ou entre lots différents, conduit à réduire la probabilité d'une production hors norme.*

*Elle contribue à l'assurance de la qualité du produit ainsi qu'à l'amélioration de la productivité. Ceci explique pourquoi le concept de la validation au sein de l'atelier pharmaceutique occupe une place primordiale dans les « BPF ».*

*La validation du procédé de nettoyage permet de démontrer son efficacité et sa reproductibilité.*

*Il faut suivre La stratégie de validation de **nettoyage (plans de validation, protocoles, méthodes analytiques et de prélèvement)** pour faciliter la démarche de l'opération.*

*Les mots clés : Qualité – Nettoyage – Validation- sécurité- Industrie pharmaceutique.*

## Summary :

---

*The mastery of cleaning processes is fundamental for the pharmaceutical industry.*

*The validation of the cleaning processes is based on 2 key points: an understanding of the mechanisms of cleaning and a perfect management of risks for the safety of the patient. The cleaning efficiency must be proven for all medicinal products, therefore it must be validated, which is a preventive concept, including the verification of the operating conditions and helps to reduce the risks of cross-contamination during manufacture, between batches of the same product or between different batches, reduces the probability of an unusual production.*

*It contributes to the quality assurance of the product and to the improvement of productivity. This explains why the concept of validation within the pharmaceutical workshop occupies a prominent place in the "GMP".*

*The validation of the cleaning process makes it possible to demonstrate its effectiveness and reproducibility.*

*The cleaning validation strategy (validation plans, protocols, analytical and sampling methods) must be followed to facilitate the operation.*

*Keywords :*

*Quality – cleaning – Validation-Security-Pharmaceutical industry.*

- **HOUA AICHA.**

[aicha0610pharm@gmail.com](mailto:aicha0610pharm@gmail.com)

- **KHERIFI AMINA.**

[kherifi.amina@gmail.com](mailto:kherifi.amina@gmail.com)

**RESUME :**

*La maîtrise des procédés de nettoyage est fondamentale pour l'industrie pharmaceutique. La validation des procédés de nettoyage est fondée sur 2 points clés : une compréhension des mécanismes du nettoyage et une parfaite gestion des risques pour la sécurité du patient. L'efficacité de nettoyage doit être prouvée pour toute fabrication de médicaments donc elle doit faire l'objet d'une validation, qui est un concept préventif dont la vérification des conditions opératoires et contribue à diminuer les risques de contaminations croisée en cours de fabrication, entre lots d'un même produit ou entre lots différents, conduit à réduire la probabilité d'une production hors norme. Elle contribue à l'assurance de la qualité du produit ainsi qu'à l'amélioration de la productivité. Ceci explique pourquoi le concept de la validation au sein de l'atelier pharmaceutique occupe une place primordiale dans les « BPF ». La validation du procédé de nettoyage permet de démontrer son efficacité et sa reproductibilité. Il faut suivre La stratégie de validation de **nettoyage (plans de validation, protocoles, méthodes analytiques et de prélèvement)** pour faciliter la démarche de l'opération.*

*Les mots clés : Qualité – Nettoyage – Validation – sécurité – Industrie pharmaceutique.*

**Summary:**

*The mastery of cleaning processes is fundamental for the pharmaceutical industry. The validation of the cleaning processes is based on 2 key points: an understanding of the mechanisms of cleaning and a perfect management of risks for the safety of the patient. The cleaning efficiency must be proven for all medicinal products, therefore it must be validated, which is a preventive concept, including the verification of the operating conditions and helps to reduce the risks of cross-contamination during manufacture, between batches of the same product or between different batches, reduces the probability of an unusual production. It contributes to the quality assurance of the product and to the improvement of productivity. This explains why the concept of validation within the pharmaceutical workshop occupies a prominent place in the "GMP". The validation of the cleaning process makes it possible to demonstrate its effectiveness and reproducibility. The cleaning validation strategy (validation plans, protocols, analytical and sampling methods) must be followed to facilitate the operation.*

*Key words: Quality - Cleaning – Validation-Security-Pharmaceutical industry.*